Aus der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten

Direktor: Professor Dr.Dr. Schuchardt

Der Tumorschmerz im Kiefer- und Gesichtsbereich und seine Behandlung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Peter Hieber

aus Ludwigshafen/Rh.

Hamburg 1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg
am: 4.10.1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. Prévôt
Referent: Prof. Dr. Dr. Schuchardt

Der Tumorschmerz im Kiefer- und Gesichtsbereich und seine Behandlung

Seite

I. Der Schmerz als Symptom und seine Bedeutung im Krankheitsgeschehen 2

1. Ursache und Auslösung des Schmerzreizes 2
2. Die Weiterleitung des Schmerzreizes 4
3. Schmerzwahrnehmung und -Reaktion 8

II. Die Behandlung des Schmerzes beim inoperablen Tumor 10

1. Die pharmakodynamische Schmerzlinderung 12
   a) Analgetika der Pyrazolongruppe unter besonderer Berücksichtigung von Ircodenyl (WZ) 12
   b) Procain in der Schmerzbekämpfung 16
   c) Morphinabkömmlinge und vollsynthetische Analgetika unter besonderer Berücksichtigung von Dolantin (WZ), Cliradon (WZ) und Dromoran "Roche" (WZ) 21
   d) Die Stellung der Phenothiazine innerhalb der Schmerzbekämpfung 29
   e) Schmerzstillung unter Anwendung von Morphinantagonisten 33

2. Die chirurgische Schmerzausschaltung 34
   a) Eingriffe am Ganglion Gasseri und an der Trigeminuswurzel 38
   b) Die Traktotomie nach Sjöqvist und die encephalen Eingriffe 44
   c) Zur Frage der Schmerzstillung mittels Ausschaltung der Hypophyse 49

III. Kasuistik über 40 inoperable Krebstodesfälle von 1950 bis 1960 an der Nordwestdeutschen Kieferklinik 53

IV. Zusammenfassung 69

I. Der Schmerz als Symptom und seine Bedeutung im Krankheitsgeschehen

1. Schmerzursache und - auslösung

Allen Fortschritten in der Bekämpfung des Krebses zum Trotz, fällt dieser Krankheit immer noch jeder 6.Mensch zum Opfer (K.H. B a u e r (1)). Wie K a r i t z k y (2) berichtet, behalten mindestens 70% der gegen Krebs behandelten Patienten bis zum Ende den Tumor oder Metastasen; bei weiteren 20% ist der Behandlungserfolg unsicher und kaum 10% können auf Dauer von ihrem Tumor befreit werden. Diese ungünstigen Ergebnisse der Krebstherapie sind der Anlaß, uns um das Schicksal der unheilbar Kranken zu kümmern. Der Schmerz nimmt häufig im fortgeschrittenen Stadium eine beherrschende Stellung ein und es erhebt sich die Frage, ob er diese schon in früheren Stadien bzw. im Initialstadium innehatte.

Von F l e c k e n s t e i n (3) wird der Schmerz als "nützlicher Warner" aber auch als "gefürchteter Peiniger, der dem Trieb zur Selbsterhaltung als mächtige Peitsche mitgegeben ist" angesehen und F o e r s t e r (4) sieht in ihm "einen Hüter und Wächter über Leben und Gesundheit, nicht nur dadurch, daß der dem Schmerz zugrunde liegende Reiz infolge der Organisation des Nervensymstems reflektorisch zahlreiche Abwehr- und Schutzmaßnahmen auslöst, sondern auch dadurch, daß er das perzipierende und denkende Individuum anspornt, Hilfe zu suchen und es zum Arzt führt."
L e r i c h e (5) dagegen findet, daß der Schmerz nur ein zufälliges, verdrießliches, beschwerliches, oft nur schwer zu unterdrückendes Symptom ist, das meist weder für die Diagnostik, noch für die Prognose von großem Wert ist.

Er fragt: "Abwehrreaktion? Gegen wen? Gegen die Tuberkulose, die fast immer zu einem Zeitpunkt keine Leiden verursacht, wo sie noch heilbar wäre; gegen Herzkrankheiten, die fast immer schleichend verlaufen, gegen das Carcinom, das gewöhnlich erst in einem Augenblick schmerzt, wo es tötet?"

Bei den Tumoren unseres Gebietes treffen wir, vor allem dann, wenn sie im Inneren der vorgebildeten, pneumatisierten Räume des Kopfes lokalisiert sind, in nahezu allen Fällen eine Schmerzlosigkeit im Initialstadium an. Aber selbst das sehr selten vorkommende primäre Kieferknochencarcinom kann über längere Zeit unbemerkt bleiben. Sogar die Carcinome der Lippe, Zunge und der Mundschleimhäute, die frühzeitig sichtbar sind, und zu erkennen wären, werden wegen ihrer auffallenden Indolenz häufig verschleppt. Dies alles zeigt uns, daß dem Schmerz als Symptom des beginnenden Krebses nur eine äußerst untergeordnete Rolle zukommt.

Ganz andere Verhältnisse treffen wir im Endstadium der Krebserkrankung an. Hier tritt in vielen Fällen der Schmerz, nahezu unstillbar, in den Vordergrund, mit einer so markanten Intensität, daß man von einem "Carcinomschmerz" spricht.

Auf der Suche nach den Ursachen des Krebsschmerzes fand B a u e r (1), daß der Schmerz überhaupt nicht zu den eigentlichen Krebssymptomen zählt. Dafür umsomehr zu den Symptomen der durch den Tumor hervorgerufenen Komplikationen. Hierfür kommen in Frage: 1. Ulceration bzw. peritumorale Entzündung (z.B. nichtheilende Geschwüre der Zunge, Lippe, Wange usw.), 2. Druck auf Nachbarorgane, Druck auf Nerven und Nervwurzeln (Schädelbasis), 3. Verlegung innerer Hohlsysteme (Ösophagus und Trachea), 4. toxische Wirkung von Stoffwechselprodukten der Tumoren und 5. Knochenmetastasen mit Reizwirkung auf das Periost.

Pathophysiologisch spielt möglicherweise bei der Schmerzauslösung die Hemmung der Zelloxydation (F l e c k e n s t e i n (3)) eine zentrale Rolle. Der Autor hat festgestellt, daß als Folge der Oxydationshemmung eine Strukturschädigung der Zellmembran auftritt, wodurch es u.a. zum Austritt von organischen Säuren wie Milchsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, von K-Ionen, H-Ionen und Histamin in den extrazellulären Raum kommt, was zur Depolarisation der sensiblen Nervenendigung führt und den Schmerz auslöst. Da der Stoffwechsel des in seiner Oxydation gehemmten und des unspezifisch geschädigten Gewebes in mancher Hinsicht gleich ist, vermutet F l e c k e n s t e i n , daß die letzten Ursachen der Schmerzentstehung in diesen durch Schädigung bzw. Atmungshemmung ausgelösten Stoffwechselreaktionen liegen.

2. Die Weiterleitung des Schmerzreizes.

Das gesamte Schmerzgeschehen spielt sich nach H e l l n e r (6) in 4 Stationen ab, und zwar 1. am Ort der körperlichen Schädigung, 2. im spinalen Zentrum in seiner metamer segmentalen Gliederung, 3. im Thalamus und 4. im Großhirn. Die Weiterleitung des am Ort der körperlichen Schädigung entstehenden Schmerzreizes ist, entsprechend diesen Stationen, in drei Abschnitte - das periphere, das subcorticale und das corticale Neuron - aufgegliedert, wobei jedes Neuron sowohl der Reizleitung als auch der Umschaltung auf das nächste bzw. auf das zentrale Empfangsorgan dient; hinzu kommt für das erste Neuron die Rezeption des Reizes vermittels seiner Endverzweigungen. Sehr anschaulich stellt E b b e c k e (7) in einer schematischen Skizze den Erregungsablauf von den peripheren Rezeptoren bis zum zentralen Empfangsorgan dar; Abb. 1.

Die Schmerzleitung

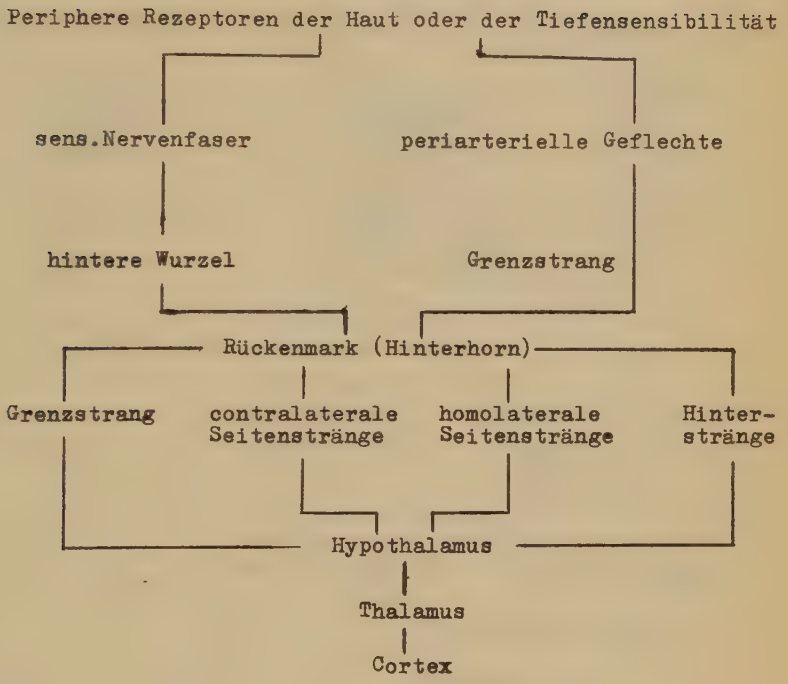


Abb. 1

Die sensible Versorgung des in diesem Zusammenhang interessierenden Gebietes wird von den sensiblen Anteilen des N. trigeminus und des N.glossopharyngicus übernommen; (siehe Abbildung 2 und 3).

Schematische Darstellung der Innervationsgebiete , des Verlaufs und der Zentren des Nervus trigeminus.

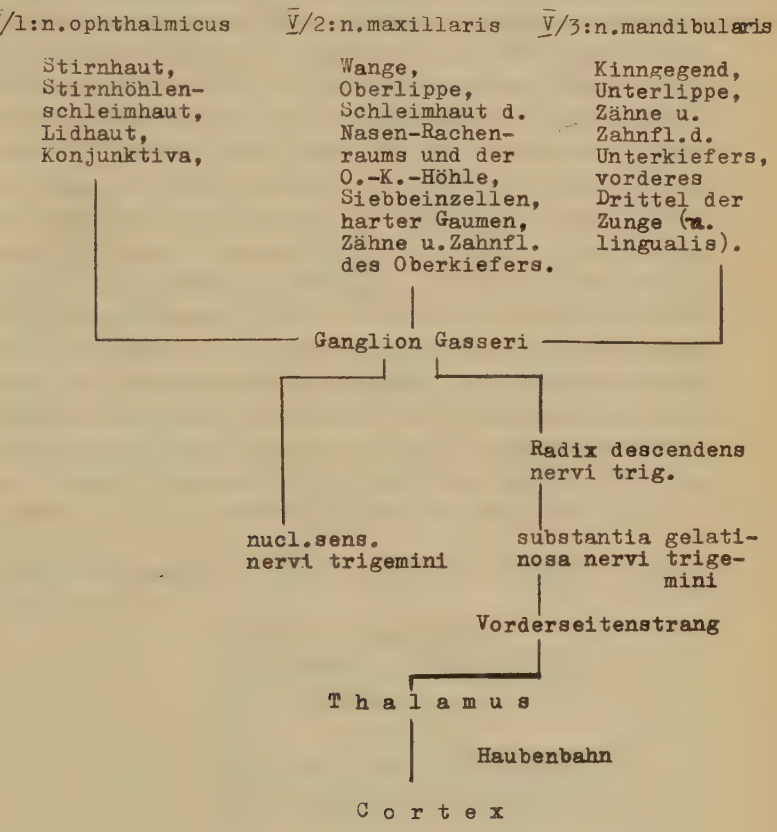


Abb. 2

Das Ganglion Gasseri ist, entsprechend einem Spinalganglion, als das periphere sensible Kerngebiet anzusehen, und die Umschaltung auf das zweite Neuron, das im Grau der substantia gelatinosa trigemini endet, vollzieht sich in der absteigenden Trigeminuswurzel.

Außerdem muß erwähnt werden, daß die sensiblen Trigeminusanteile auch sekretorische und sensorische Bahnen enthalten, was insofern von Wichtigkeit ist, als diese bei einer chirurgischen Unterbrechung der Schmerzbahnen nach Möglichkeit erhalten bleiben sollen. Die isolierte Unterbrechung der vom Trigeminus geleiteten Schmerzimpulse ist, von der Peripherie aus gesehen, bis einschließlich Ganglion Gasseri nicht möglich; nur jeweils der ganze Ast bzw. der gesamte sensible Anteil kann ausgeschaltet werden. Erst nach Passage des Ganglion semilunare sondern sich die epikritischen Bahnen von den prothopathischen ab, wodurch überhaupt erst eine selektive Ausschaltung der Schmerzleitung möglich wird (8). Sind der hintere Teil der Zunge, der Tonsillenbereich, die Gaumenbögen oder die Pharynxwand am Entstehen des Schmerzes beteiligt, werden die Schmerzreize vom Glossopharyngicus weitergeleitet. Auch hierzu soll, wie schon gesagt, über die Innervationsgebiete, Verlauf und Zentren ein kurzer schematischer Überblick gegeben werden, Abb. Nr. 3.

Innervationsgebiet, Verlauf und Zentren des N.glossopharyngicus

Hinterer Zungenteil,
Schleimhaut d. Gaumenbögen,
und Pharynxwand.

|

Ggl. petrosum (extracran.)
Ggl. superieus (intracran.)

|

Tractus et Nucleus solitarius

|

weiterer Verlauf wie n. trigem.

Abb. 3

In wenigen Fällen muß sogar an eine Schmerzleitung durch den n. facialis gedacht werden, denn F o e r s t e r (4) fand, daß nach Exstirpation des Ganglion

Gasseri bzw. Durchtrennung der gesamten Trigeminuswurzel die Tiefensensibilität zwar beeinträchtigt, jedoch keineswegs völlig erloschen war. Er sieht in allererster Linie den Nervus facialis als mögliche Nebenbahn für die Tiefensensibilität des Gesichtes an. Ist dann noch nicht alle Sensibilität erloschen, kommen nach einem von F o e r s t e r beschriebenen Fall für die Fortleitung der Schmerzimpulse nur noch Fasern des sympathischen Nervensystems in Frage.

3. Schmerzwahrnehmung - Schmerzreaktion.

Während, wie wir gesehen haben, von der Genese des Schmerzes und seiner Weiterleitung ganz bestimmte Vorstellungen bestehen, stoßen wir seitens der Vorgänge im zentralen Empfangsorgan auf ein äußerst schwieriges und vor allem noch ungeklärtes Problem, wie sich nämlich "im Gehirn die Umsetzung der Reizung in Empfindung" (5) vollzieht. Der Ort, an dem dies geschieht, ist nach V o s s c h u l t e (zit. nach K r ü g e r (9)) der Thalamus, wo, wie er schreibt, die "physischen Vorgänge ihre psychische Qualifikation" erhalten. Hier enden mit dem Vorderseitenstrang sämtliche Bahnen für die Körpersensibilität, und hier ist es, so vermutet auch R.J u n g (zit. nach L e y (10)), wo sich "das Bewußtwerden des Schmerzes als einer besonderen Sinnesqualität" vollzieht. Denn damit, daß ein pathischer Reiz auf vorgebildeten Bahnen zu einem zentralen Empfangsorgan geleitet wird, ist er noch nicht Schmerz. Es gehört das Erlebnis, das Bewußtwerden, die Reaktion des Individuums dazu, und zwar des Individuums mit seinen höchst subjektiven und differenzierten Empfindungs- und Erlebnismöglichkeiten.

Nach B o n i c a (11) ist der Schmerz die Kombination und Aufeinanderfolge zweier Komponenten: 1. Schmerzwahrnehmung und 2. Schmerzreaktion. Die Schmerzwahr-

nehmung ist, gleich der Wahrnehmung anderer Empfindungen wie Temperatur oder Berührung, ein durch relativ einfache Empfangs- und Fortleitungsmechanismen hervorgerufener neurophysiologischer Prozeß.
Die Schmerzreaktion ist ein höchst verwickelter physischer und psychischer Vorgang, der wesentlich von den Erkennungsfunktionen des Individuums abhängt. Sie ist "das, was der Patient bei Wahrnehmung des Schmerzes fühlt und denkt". Und vor allem stellt der Schmerz ein vollkommen subjektives Phänomen dar und ist für den, der leidet, der wichtigste, wenn nicht der einzige Gesichtspunkt. Eine bestimmte Proportion zwischen Stärke des Reizes und Schmerzempfindung existiert nicht. Die seelische und körperliche Einstellung des Patienten und seine Klagen sind die Manifestation seiner Reaktion.

II. Die Behandlung des Schmerzes beim inoperablen Tumor

Bei der Behandlung der durch fortgeschrittene, inoperable Tumoren hervorgerufenen Schmerzen werden wir gezwungen, auf die causale Schmerzstillung zu verzichten. Es fehlt zwar nicht an Versuchen, das maligne Wachstum der Neubildungen von der vermeintlich causalen Seite her zu beeinflussen (H e i m (12)) und somit Ansätze zu einer ursächlichen Therapie des Schmerzes zu finden, aber ein wirklich brauchbares Ergebnis dieser Bemühungen liegt noch nicht vor; gleichgültig ob es sich hierbei um eine Behandlung mit Cytostatika wie z.B. E 39 (WZ) oder Stickstoff-Lost, um eine Behandlung mit Hefe (G o t t s c h a l k (13), A-Blastomase (S c h e l l e r (14)), Polydyn (WZ) (W a g n e r (15)), Plenosol (WZ) (S c h w a r z h a u p t (16)), (B r ü c k (17)), Auer-Thoros (WZ) (W i l b e r g (18)) oder um eine Hypervitaminisierung mit Vitamin A (R i e s und B l a s i u (19)) u.a.m. handelt. Der inoperable Tumor ist gewöhnlich inkurabel, auch in Bezug auf die Prognose quoad vitam. Dennoch sollte man sich in den fortgeschrittenen Fällen nicht dazu verleiten lassen, ausschließlich den Schmerz beseitigen zu wollen, sondern versuchen, auch alle anderen Symptome der Krebskrankheit therapeutisch anzugehen. Wir müssen den "ganzen circulus therapeuticus der Heilmittel gegen den circulus vitiosus der Gesundheitsstörungen, deren Summe die Krebskachexie ergibt, zum Einsatz bringen und eine Polypragmasie betreiben" (K a r i t z k y (2)).

Die symptomatische Therapie des Carcinomschmerzes ist darauf gerichtet, entweder die Weiterleitung des peripheren Schmerzreizes zu unterbinden oder aber zentral das Schmerzerlebnis, die Reaktion des Individuums,

zu verhindern, was sowohl auf pharmakodynamischem als auch chirurgischem Wege zu erreichen ist. Einen zusammenfassenden Überblick darüber bietet Tabelle Nr. 1.

Überblick über die symptomatische Therapie der durch Tumoren des Kiefer- und Gesichtsbereichs verursachten Schmerzen.

I. Die pharmakodynamische Schmerzstillung:
   a) peripher: Infiltrationen
   b) zentral: Analgetika
   Procaininfusionen
   Potenzierung der Analgetika mit Phenothiazinen

II. Die chirurgische Schmerzstillung:
   a) peripher: Exhairesen
   Alkoholinjektionen a) an den Nervenaustrittspunkten und
   b) in das Ganglion Gasseri
   Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri

   b) zentral: Retroganglionäre, subtotale Wurzeldurchschneidung nach S p i l l e r - F r a z i e r
   Partielle Wurzeldurchschneidung nahe der Pons nach D a n d y
   Intramedulläre Traktotomie nach S j ö q v i s t
   Leukotomie
   Topektomie.

Tab. 1

1. Die pharmakodynamische Schmerzlinderung.

a) Analgetika der Pyrazolongruppe unter besonderer Berücksichtigung von Ircodenyl (WZ).

Bei der symptomatischen Behandlung der Schmerzen leisten, die gegen Ende des vorigen Jahrhunderts als Antipyretika, Analgetika und Antirheumatika bekanntgewordenen Pyrazole noch immer Gutes. Ausgehend von dem von S t o l z l 1905 synthetisierten Pyramidon entstanden eine ganze Reihe von Präparaten, deren wichtigste auf Tabelle Nr. 2 verzeichnet sind. Aus dieser Tabelle geht auch die antipyretische, die analgetische und die antirheumatische Wirkung sowie die Toxizität hervor.

Analgetika der Pyrazolreihe

Name	Wirkung			
	antipyr.	analget.	antirh.	Toxizität
Antipyrin, Phenazon	++	++	++	+
4-Aminoantipyrin	++	++	++	+-
N-Acetyl-4-Aminoantipyrin	++++	++++	++++	-
Dimethylamiophenazon				
Pyramidon	++++	++	+++	+
Melubrin (WZ)	++	+++	++	+-
Novalgin (WZ)	++	+++	++	+
Isopropylantipyrin	++	+++	++	+
Butazolidin	+++	++++	++++	++

Tab. Nr. 2
(aus H a u s c h i l d (20))

Während über den therapeutischen Effekt der Pyrazolmedikation keine Zweifel herrschen, ist "nach dem derzeitigen Stand der Forschung eine einigermaßen befrie-

digende Deutung des Wirkungsmechanismus der Pyrazole noch nicht möglich. Wahrscheinlich spielen periphere Angriffspunkte eine bevorzugte Rolle" (H a u s c h i l d (20)). Demgegenüber vertritt W i l h e l m i (21) die Ansicht, daß die pharmakologischen Eigenschaften des Pyramidons, wie überhaupt der Pyrazole, vorwiegend durch deren zentrale Wirkungsweise charakterisiert sind. Er sieht sie in der Beseitigung von Erregungszuständen der Wärme- und Schmerzzentren, verkennt aber nicht, daß auch eine ganze Reihe von peripheren Angriffspunkten nachgewiesen worden sind.

G s e l l und M ü l l e r (22) konstatierten eine Wirkung auf die Kapillarpermeabilität im Sinne einer Abdichtung, die sie in letzter Linie einer Beeinflussung sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems zuschreiben. H i l l e r und S t r a u s (23) vermuten zudem, daß die Pyrazole (durch Verhinderung der Phosphorylierung des Aneurins zu Karboxylase) den normalen Energiestoffwechsel der Zellen bremsen und damit entzündungshemmend wirken, zumal sich nach W i l h e l m i und P u l v e r (24) die Pyrazole im entzündeten Gewebe besonders anreichern sollen. Den verhängnisvollen Kreislauf Schmerz----- Gefäßkontraktion----- Schmerz unterbrechen sie durch ihr Vermögen, die Erregbarkeit der glatten Muskulatur herabzusetzen. Einen Antagonismus gegenüber dem entzündungserregenden Histamin zeigte D a n i e l o p o l u (zit. nach W i l h e l m i (21)) auf.

Eine wirkungsvolle Kombination von zwei Pyrazolabkömmlingen, und zwar dem Pyramidon und dem Natriumsalz des Butazolidin stellt das Irgapyrin (WZ) dar. Neben seiner eigenen analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaft vermag Butazolidin das Pyramidon zu lösen. P u l v e r (25) beobachtete einen ausgesprochenen pharmakologischen Synergismus der beiden Pyrazole, der sich in einer Steigerung der Blutkonzentration manifestiert.

Starker Initialeffekt und lang anhaltende analgetische Wirkung wurden an Hand von Blutspiegelkurven für das Präparat nachgewiesen (25).

Es sind aber beim Irgapyrin unerwünschte Nebenerscheinungen beschrieben worden, die H a r w e r t h (26) zusammenfaßt in 1. Lokalschäden (septische und sterile Abszesse, Hämorrhagien und Nekrosen) und 2. Fernschäden (allergische Erscheinungen auf Haut und Schleimhäuten und im hämatopoetischen System in Form von Agranulocytose sowie Komplikationen von seiten des Magen-Darmkanals. Magen- und Duodenalgeschwüre können nach J o s e n h a n s (27) aktiviert werden bzw. leichter perforieren.

Bei dem in Form von Suppositorien vorliegenden Ircodenyl (WZ) ist man von der bekannten analgetischen Wirkung des Irgapyrin ausgegangen und hat den beiden Komponenten des letzteren das Barbiturat Medomin und Codein.phosph. hinzugefügt, und so die Mischung nicht nur um eine sedativ-hypnotische Wirkung bereichert, sondern auch die Toxizität herabgesetzt, da nach H a u s c h i l d (207) die Pyramidontoxizität durch gleichzeitige Barbituratgabe vermindert wird. Es hat folgende Zusammensetzung:

Butazolidin	0,2 g
Codein.phosph.	0,2 g
Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon	0,3 g
Medomin	0,3 g

Nach L u n g m u s s (28) ist die analgetische Wirkung so gut, daß damit morphinähnliche Substanzen ersetzt werden können. B e n t e l e (29) behandelte sogar im Endzustand den Schmerz über längere Zeit mit Ircodenyl und veröffentlichte folgende Tabelle:

	Fallzahl	analgetische Wirkung sehr gut	gut	nicht ausreichend
Ovarial-Carcinome	3	2	1	-
Portio-Carcinome	2	-	2	-
Hypernephrom	2	1	1	-
Sigma-Carcinom	1	1	-	-
Prostata-Carcinom	1	-	1	1

Tab. 3

B i r k e (30) erreichte bei Patienten mit inoperablen Tumoren und ausgedehnten Metastasierungen eine ausreichende Schmerzstillung in 60% seiner mit Ircodenyl behandelten Fälle. Sogar eine Patientin mit multiplen Knochenmetastasen in der ganzen Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule sowie vollkommener Durchsetzung der Darmbeinschaufel und des Schambeins konnte mit 3 Suppositorien pro die über Wochen schmerzfrei gehalten werden (von O n d a r z a und L ö h r (31)). Auch bei Patienten, die schon über längere Zeit mit Alkaloiden behandelt worden waren, läßt sich durch Ircodenyl ohne Entwöhnungserscheinungen Schmerzfreiheit erzielen (H ä n d e l (32)). S c h l ö s s e r (33) gibt in solchen Fällen als Entwöhnungsdosis 6-8 Suppositorien täglich, um allmählich auf 3 zu reduzieren. Den "außergewöhnlich langfristigen analgetischen Effekt" den die meisten der genannten Autoren mit 6-8 Stunden angeben, hebt S c h u l t z e (35) hervor. Doch läßt sich, wie L u n g m u s s (28) ausführt, durch erneute Applikation eines Suppositoriums nach ca. 4 Stunden eine 10-12 stündige Schmerzfreiheit erzielen. Zwei Versager erwähnt J u n g m a y r (34) nach ausgedehnten Eingriffen am Oberkiefer, bei denen es zu ausgeprägten Trigeminusirritationen gekommen war. Derselbe Autor fand, daß die gute Entleerung des Mastdarms von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit des Präparats ist.

Die Verträglichkeit von Ircodenyl wird als sehr gut angegeben (B e n t e l e (29) und S c h m i d t (36); vor allem tritt keine Reizung der Darmschleimhaut auf. Im Hinblick auf die sonstigen potentiellen unerwünschten Nebenerscheinungen sei auf das weiter oben über das Irgapyrin (WZ) Ausgeführte verwiesen. Bis auf vereinzelte Allergien konnte aber in der eingesehenen Literatur derartiges beim Ircodenyl nicht gefunden werden. Auch weist es die nachteiligen Nebenwirkungen des Morphins auf die Psyche, Atmung und Verdauung nicht auf, so daß bei inoperablen Tumoren zunächst ein Versuch mit Ircodenal angezeigt ist. Es sei noch auf einen von S c h u l t z e (37) berichteten Fall hingewiesen, bei dem ein inoperables Magencarcinom mit Hilfe von Injektionen einer Kombination von Irgapyrin und Morphium bis zu 36 Stunden schmerzfrei gehalten werden konnte. Demgegenüber muß allerdings gesagt werden, daß wir mit Ircodenyl, entgegen den Erfahrungen über die hier berichtet wurde, in keinem Fall von schweren Schmerzzuständen im finalen Stadium zu einer ausreichenden Schmerzstillung kamen.

Eine ausgesprochene Kontraindikation für Ircodenyl ist nirgendwo angegeben.

b) Procain in der Schmerzbekämpfung.

Wie die klinischen Erfahrungen lehren, hat sich das Procain im Laufe der Zeit nicht nur als Lokalanaesthetikum, sondern auch als vorzügliches Analgetikum erwiesen. Bevor jedoch näher auf diese Eigenschaft eingegangen wird, sollen einige Bemerkungen theoretischer Art gemacht werden:

Die in Wasser (1:1) lösliche, aus kleinen Kristallen bestehende Substanz verhält sich chemisch neutral. Die lokale Verträglichkeit ist bis zur 10%igen Lösung

gut. Das Procain wird außerordentlich schnell durch hydrolytische Spaltung, vor allem in Blut und Leber, entgiftet und in Form seiner beiden Spaltprodukte p-Aminobenzoesäure und Diäthylaminoäthanol ausgeschieden (O n d r u f (38)). Nach S o e h r i n g (39) wird Procain von sämtlichen ubiquitären Esterasen gespalten. Die Toxizität hängt unter anderem auch von der Injektionsgeschwindigkeit ab. Die letale Dosis für den Menschen wird von S o e h r i n g (40) mit 0,03 g/kg bei schneller intravenöser Injektion angegeben. Die tolerierten Dosen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt (H a u s c h i l d (20)).

Die vom Menschen tolerierten Procaindosen.

Dosis tolerata subcutan:	3,5	g (0,5%)	= 0,05/kg
	1,0	g (2,0%)	= 0,014/kg
intravenös:	0,1	g (1-2%)	= 0,0014/kg
	0,01	g (10 %)	= 0,00014/kg in Abhängigkeit vom Injektionstempo!!

Tab. 4

Die Toxizität wird durch Zusätze von Adrenalin (um 120%) gesteigert und durch Zusätze von Barbituraten und Atropin (W u l f und G r u n e r t (41)) herabgesetzt. Nach Überdosierung kommt es zur Erregung des Zentralnervensystems mit Krämpfen, die letztlich zu universeller Atemlähmung führen.

Die pharmakologische Wirkungsweise als Lokalanaesthetikum erklärt F l e c k e n s t e i n (3) mit einem dreifachen Angriffspunkt des Procain; siehe Abbildung Nr. 4.

Die pharmakologische Wirkungsweise von Procain als Lokalanaesthetikum.

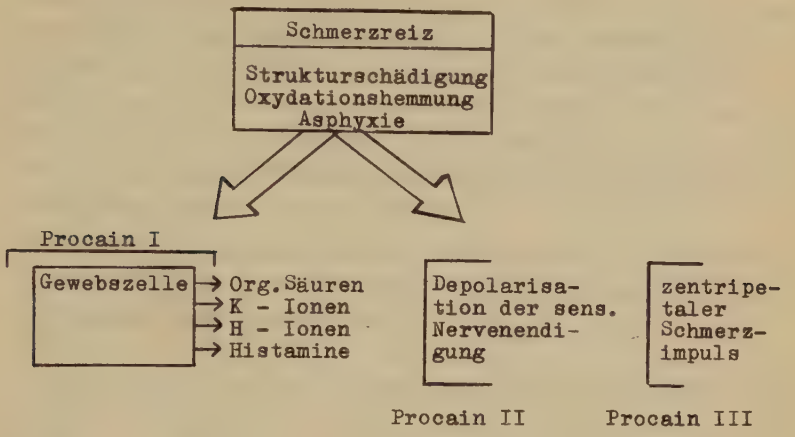


Abb. 4 (nach F l e c k e n s t e i n)

Außerordentlich mannigfaltig sind die Einwirkungen auf das Gefäß- und Nervensystem. Es kann zu Tachykardie, Blutdruckerhöhung, Austrocknung der Schleimhäute, Tonusminderung der Skelettmuskulatur, Steigerung der Körpertemperatur, Änderung von Darm- und Blasentonus kommen (W u l f und G r u n e r t (41)). Art und Ausmaß der Reaktion ist von der vegetativen Situation des Patienten abhängig und infolgedessen im voraus kaum zu ermessen. In der Frage, ob es sich beim Procain um ein sympathiko- oder parasympathikomimetisches Pharmakon handelt, gehen die Meinungen noch auseinander. A l t h o f f (42) hält es für ein sympathikomimetisches Mittel, während ihm D i t t m a r (43) nur in einer ersten Phase eine sympathikomimetische und dann eine über 5 - 6 Tage anhaltende parasympathikomimetische Wirkung zuschreibt.

Den empirisch in der Klinik festgestellten analgetischen Effekt macht man sich auch bei der Behandlung des Carcinomschmerzes zunutze. So schreiben K r e k e

und P a c h e r (44) bereits 1928: "Besonders bei den Carcinomen und Sarkomen war es uns sehr erwünscht, das Impletol zur Verfügung zu haben, um nicht ständig zu Morphiumspritzen genötigt zu sein." Ebenso wird von W u l f und G r u n e r t (41) und O n d r u f (38) die analgetische Wirkung des Procain bei der Behandlung des Krebsschmerzes hervorgehoben.

Die Dosierungs- und Applikationsmöglichkeiten, wie sie von diesen Autoren angegeben sind, wurden in tabellarischer Form zusammengefaßt (Tab. Nr. 5).

Dosierungs- und Applikationsmöglichkeiten von Procain

Applikationsart	Dosierung	Dauer der Inj. bzw. Infusion	Wirkungsdauer	Wirkungseintritt
Einzelgabe i.v.	0,1 Nov.,0,05 Luminalnatr.,1/3 mg Atrop. muriat. auf 10 ccm	8 min	3-6 Std.	fast sofort
kurzdauernde Tropfinfusion	1,0 Nov., 0,075 Luminalnatr.,1/2 mg Atrop. muriat. auf 500 ccm	1 Stunde	1 Tag	"
langdauernde Tropfinfusion	1,5 Nov.,0,1 Luminalnatr.,1/2 mg Atrop. muriat. auf 1500 ccm	12 - 18 Stunden	1 - 2 Tage (vereinzelt länger)	"

Tab. 5 (nach W u l f u. G r u n e r t (41) u. O n d r u f (38))

Bereits mit Opiaten vorbehandelte Patienten sprachen auf die Schmerzlinderung mittels Procain nicht an. W. B e y e r (45) dosiert folgendermaßen: Täglich werden etwa 500-600 ccm einer Lösung von Atrop.sulf. 0,0005, Novoc.2,0 u. 0,9%ige Nacl-Lösung ad 1000 mit einer Tropfgeschwindigkeit von ca. 40 Tropfen/min. infundiert. Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, daß intravenösen Gaben von Procain kein Adrenalin zugesetzt sein darf.

Trotz dieser eindeutigen klinischen Erfolge herrschen betreffs des Angriffspunktes noch keine einheitlichen Vorstellungen. Eine Wirkung auf das ZNS wird von Ondruf (38) und Hauschild (20) auch bei der langdauernden Infusion abgelehnt; Wulf und Grunert (41) nehmen unter anderem eine zentralanalgetische Wirkung an, während Dittmar (43) einen dreifachen Angriffspunkt - lokal, segmentorisch und zentral - sieht und die Fernwirkung ganz allgemein einer Ausschaltung des sympathisch wirkenden Anteils des vegetativen Nervensystems zuschreibt. Kontraindiziert ist die intravenöse Anwendung von Procain bei Erkrankungen der Leber, Unterfunktion der Schilddrüse, schwerer Niereninsuffizienz, Zuständen lokaler Mangeldurchblutung auf arteriosklerotischer Basis, bei denen lokale Anoxämien hervorgerufen werden können und bei gleichzeitiger Therapie mit Digitaliskörpern, Eserin oder ähnlichen Substanzen.

Die Gefahren und Zwischenfälle der Procaintherapie und ihre Behandlung stellte Althoff (42) dar. Er befürchtet bei coronar- und cerebralsklerotischen Patienten Komplikationen vom leichten Präkollaps bis zur zentralen letalen Blutung. Bei sympathischen Reaktionen werden Gaben von Luminal (WZ), Bellergal (WZ), Bellasanol (WZ) empfohlen; es dürfen keinesfalls gleichsinnige Medikamente wie Adrenalin gegeben werden. Toxisch-zentralnervöse Reaktionen können folgende Symptome aufweisen: Schwindel, Nystagmus, Atembeschwerden, Lähmungen oder Konvulsionen, Bewußtlosigkeit, Erbrechen, starrer Blick oder Sehstörungen. Als Therapie wird vorgeschlagen: O_2-Atmung, Gaben von Barbituraten und Purinderivaten wie Coffein oder Theophyllin. Bei Krampfzuständen sind Analeptika wie Cardiazol und Coramin streng kontraindiziert und können unter Umständen tödlich wirken.

c) Morphinabkömmlinge und vollsynthetische Analgetika unter besonderer Berücksichtigung von Dolantin (WZ), Cliradon (WZ), Polamidon (WZ) und Dromoran (WZ).

Dolantin

Unsere wirksamste Waffe bei der Schmerzbekämpfung war lange Zeit das Morphin, eines der wichtigsten Alkaloide des Opiums. Da aber hierbei die Schmerzlinderung mit zum Teil recht erheblichen, unerwünschten Nebenwirkungen wie Atemdepression, psychischen Reaktionen, Lähmung der Peristaltik, Störung der Diurese, um nur einige zu nennen, erkauft wurde, war man bestrebt, Substanzen zu finden, welche die analgetischen Qualitäten des Morphin erreichen sollten, jedoch nicht dessen Nebenwirkungen aufwiesen.

Im Jahre 1939 konnten E i s l e b und S c h a u m a n n im Sinne dieser Forderungen mit der Synthese des Dolantin (WZ) einen bedeutungsvollen Erfolg erringen. Das Dolantin erlangte aufgrund seiner starken spasmolytischen und analgetischen Wirksamkeit sehr bald eine bevorzugte Stellung innerhalb des bei der Schmerzbekämpfung gebräuchlichen Arzneimittelschatzes.

Die analgetische Aktivität verdankt es einer zentralen Einwirkung auf das Großhirn, und zwar auf die schmerzperzipierenden Großhirnrindenfelder. Die spasmolytische Wirkung beruht auf einem direkten Angriffspunkt an der glatten Muskulatur. Die normalen therapeutischen Dosen, von 100 mg bis 300 mg pro die, je nach Ausmaß des Schmerzes, rufen keine Veränderungen der Blutdruck- und Atemwerte hervor. Gelegentlich können Schwindelgefühl, Übelkeit und Benommenheit auftreten.

Das Dolantin hat sich, worauf weiter unten nochmals eingegangen wird, vor allem in der Kombination mit den Phenothiazinen Atosil (WZ) und Megaphen (WZ) als vorzügliches Analgetikum zur Beherrschung des Carcinomschmerzes erwiesen.

Cliradon

Das Cliradon (WZ) zählt zu einer ganzen Reihe halbsynthetischer Morphinabkömmlinge bzw. vollsynthetischer Analgetika, die den analgetischen Effekt des Morphin übertreffen. Genauere Auskunft hierüber erteilt eine aus H a u s c h i l d (20) entnommene Tabelle (Nr.6), welche die analgetische Aktivität dieser Präparate im Verhältnis zu Morphin aufzeigt.

Relative analgetische Aktivität,
Morphium = 1

Morphium	1	Polamidon	1,5	
Dolantin	0,14	DL Dromoran	3,0	(aus dem Handel
Bemidon	0,15	(=Citarin)		genommen)
Cliradon	2,00	Dromoran	8,0	
Nisentil	5,00	Dilaudid	4,5	
		Metapone	5,0	

Tabelle Nr. 6 (aus Hauschild)

Wie aus dieser Tabelle zu ersehen ist, hat das Cliradon (1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon) im Vergleich zum Morphin etwa die doppelte analgetische Aktivität, was F. G r o s s und R. M e i e r (46) im Tierversuch und B e r n s m e i e r und H e i n e (47) auch für den Menschen experimentell bestätigten. Es lag nahe, sich diese hervorstechenden Eigenschaften bei der Behandlung des Tumorschmerzes nutzbar zu machen. B l a n k e (48) konnte wochenlang mit einem Suppositorium zu 7,5 mg auf Schmerzen bei Carcinommetastasen einwirken; mit der gleichen Dosierung hielt R o t h (49) Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren über längere Zeit schmerzfrei und erlöste die in häusliche Pflege zurückverlegten Inoperablen von der täglichen Spritze des Hausarztes.

Im allgemeinen genügen nach B l a n k e 7,5 mg rectal oder 15 mg als Klysma von 3 Tabl. oder 7,5 mg subcutan, wie aus Blankes Dosierungsschema hervorgeht, das hier, im Hinblick auf die Indikation Tumorschmerz gekürzt, wiedergegeben sei (Tab. Nr.7).

Indikations- und Dosierungsschema für Cliradon

Indikation	Dosierung	mögl. Dosierung
Schmerzen bei Carzinommetastasen	1 Supp. (7,5 mg)	1-2 Supp. innerhalb 12 Std.
Schmerzen bei Ca., wenn Inj. abgelehnt u. starke, lang andauernde Analgesie zweckmäßig erscheint	3 Tab. (15 mg) als Klysma	1-2 mal je 3 Tabl. innerhalb 24 Std.
Schwere Schmerzen bei metastasiernden Carzinomen	1 ccm (7,5 mg) subcutan	1-2 mal in 12 Std. und bis 3 mal innerhalb 24 Std.

Tab. 7 (nach B l a n k e)

Bei der Dosierung haben wir jedoch erheblichen Spielraum, wie Angaben von P e l t o l a (50) zeigen. Er gibt

in leichteren Fällen	3 mal tgl.	5 mg	per os
in mittelschw. "	3 mal "	5-10 mg	per os oder rectal
in schweren "	3-6 mal "	7-10 mg	per rectum oder subcutan

Der Wirkungseintritt wird bei oraler und rectaler Applikation mit 20-30 min. und bei subcutaner mit 10-15 min. angegeben (47,48) und die Wirkungsdauer im Mittel mit 4-6 Stunden (48,50,51). R o t h hebt die gute Verträglichkeit des Medikamentes hervor.

B e r n s m e i e r und H e i n e (47) verzeichnen in 4 % der Fälle stärkere Reaktionen allgemeiner Art in Form von Übelkeit und zu Emesis führenden Brechreiz und Kollapserscheinungen und in 8 % der Fälle leichtere Reaktionen wie Unruhe, Schwitzen, Übelkeit und Schwindel und zwar am häufigsten nach intravenösen Gaben. Subcutan oder peroral werden 5 - 7,5 mg immer vertragen.

Von großem Vorteil ist das Fehlen einer peristaltikhemmenden Wirkung (46,48), während ein depressiver Effekt auf Atemfrequenz und Volumen im Tierversuch (46) und im Versuch am gesunden Menschen konstatiert wird (47). Der Blutdruck wird im Tierversuch durch analgetische Dosen nur unwesentlich beeinflußt (46). B e r n s m e i e r und H e i n e (47) dagegen stellen Veränderungen der Kreislaufgrößen im Sinne einer histotropen Tendenz mit Senkung von Frequenz, Schlag- und Minutenvolumen und Herzleistung, unter Ansteigen des peripheren Gefäßwiderstandes ohne wesentliche Beeinflussung des Mitteldruckes fest. Das Ausmaß der Reaktionen war individuell verschieden. Im Blutbild traten selbst nach Gaben von über 40 mg tgl. keine Veränderungen auf (50).
Eine Gewöhnung, jedoch langsamer als beim Morphin, wird von J.R. L e w i s (zit. nach G r o s s und M e i e r (46)) im Versuch am Hund nachgewiesen, und klinisch bestätigen dies B e r n s m e i e r und H e i n e (47).
Ob Abstinenzerscheinungen auftreten, kann im Rahmen dieser Ausführungen nicht interessieren. Fast übereinstimmend wird dem Cliradon gar keine oder nur eine geringfügige euphorisierende Wirkung zugeschrieben. Allerdings zieht P e l t o l a (50), gerade wegen des Fehlens der euphorisierenden Wirkung das Morphin bei zum Exitus führenden Krankheitszuständen dem Cliradon vor, da es "durch die Rauscheinwirkung nicht nur den Schmerz beseitigt, sondern auch ein beruhigendes Gefühl einflößt und ein vom Patienten empfundenes Leiden, das von der Kenntnis seines Zustandes herrührt, beseitigt".

Bei akuter und subakuter Pankreatitis ist Cliradon in allen Applikationsformen kontraindiziert (48).

Polamidon (WZ)

Ein weiteres synthetisches Analgetikum mit zentralem Angriffspunkt, das Polamidon, hat sich bei der Behandlung des Tumorschmerzes sehr gut bewährt und ist nach S c h w a i g e r und B a c h (52) "zur Bekämpfung inoperaler, schwerer Schmerzzustände hervorragend und ohne Zweifel besser als die Opiate geeignet".

B a u m h o f f und S c h ü r m e y e r (53), die bei fortgeschrittenen Neoplasmen Versager sahen, teilen diese Meinung nicht und anerkennen das Polamidon nicht als vollwertigen Ersatz für Morphin. Jedoch konnten andere Autoren, wie B e c k e r und W u l f (54) und M o h r und B e c k e r (55) mit dem Medikament sehr gute Erfolge verzeichnen.

Das Polamidon liegt in Form von Lösung (1%ig : 10 Tropfen = 5 mg) und Dragees zu 5 mg und Ampullen (1 ccm = 5 mg zur s.c.Inj.) vor. Die Dosen bewegen sich in den Grenzen von 5 bis 10 mg und liegen, nach B a u m h o f f und S c h ü r m e y e r (53), im allgemeinen bei 10 mg subcutan. Diese Dosis kann bei schwersten Schmerzen je einmal morgens und abends gegeben werden (B e c k e r und W u l f (54)). Die Wirkung setzt bei subcutaner Applikation nach 10-15 min. ein und hält im Mittel 6-8 Stunden an, während bei oraler Applikation die volle Schmerzlinderung nach ca. 20-45 min. eintritt und nicht solange anhält (54,56,57,58). Bezüglich der Verträglichkeit ist bei vegetativ Labilen Vorsicht geboten. Das Antidot bei evtl. auftretenden Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Schweißausbruch etc. ist Atropin.

Das Polamidon (WZ), dem ein in der Wirkung dem Atropin ähnlicher Körper (Diphenylpiperidinoaethyl - acetamid-hydrochlorid = Präparat 9980) zugesetzt ist, zeichnet sich durch eine größere Verträglichkeit aus (56).

Beim Polamidon (WZ) ist es nicht gelungen, die dem Morphin anhaftenden unerwünschten Begleitwirkungen gänzlich zu beseitigen. Nach J ü l i c h (59) führen zwar Dosen bis zu 10 mg zu keiner Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums, aber S c h w a i g e r und B a c h (52) konstatieren schon ab 5 mg einen depressiven Einfluß auf die Atmung, der sich mit zunehmender Vergrößerung der Dosis deutlich steigert.

Der Kreislauf, das Blutbild, der Urinbefund und die Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen weichen nicht bemerkenswert von der Norm ab (B e c k e r und W u l f (54)).

Eine Gewöhnung an Polamidon glauben S c h w a i g e r und B a c h verneinen zu können, da sie das Mittel bei inoperablen Carcinomen monatelang - bis zu 7 1/2 Monaten - verabreicht haben, "ohne daß die einmal zur Erreichung des analgetischen Effekts festgestellte Anfangsdosis (meist 6-8 mg 2-3 mal tägl.) gesteigert werden mußte".

Dromoran "Roche" (WZ)

Der medikamentösen Schmerzbeseitigung ist mit dem "Dromoran Roche", einem Morphinan, ein außergewöhnlich stark wirkendes Analgetikum in die Hand gegeben, das, wie ein Blick zurück auf Tab. Nr.6 lehrt, eine 8mal so große analgetische Aktivität aufweist wie Morphin. Es zeichnet sich durch einen auch bei schwersten Schmerzzuständen vorzüglichen zentralanalgetischen Effekt aus (60) und kann "besonders bei vielen Malignomfällen oft

über Wochen ohne die unangenehmen Nebenwirkungen der Opiate bei rascher Wirkung und ohne stärkere Gewöhnung verwendet werden (61)".

Die gute analgetische Qualität gestattet eine niedrige Dosierung des in Form von Tabletten, Suppositorien und Ampullen applizierbaren Medikamentes. Mittels intramuskulärer, subcutaner oder intravenöser Injektion einer Ampulle zu 2 mg läßt sich eine Analgesie von 6 - 10 Stunden erreichen (62). Zur intravenösen Verabreichung, die stets langsam vorgenommen werden soll, schlägt H a g e m e y e r (60) eine Verdünnung mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung vor; er injiziert bei chronischen Schmerzzuständen 3 mal täglich 2 mg. Die Anzahl der Injektionen kann aber, nach R e c h e n b e r g und Z e e r l e d e r (61) unbedenklich bis auf acht (= 16 mg pro die) erhöht werden. S t a r k e (63) verabreichte in einem Ausnahmefall bei einem Ösophaguscarcinom ante finem sogar bis zu 30 mg in 24 Stunden, womit er eine hohe Toleranzbreite als erwiesen ansieht.

Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts liegt bei der parenteralen Applikation zwischen 5 - 20 min. und bei der peroralen zwischen 10 - 30 min. Eine sofortige Wirkung tritt bei der, langsam vorzunehmenden intravenösen Injektion ein (64). Nach Ansicht von B i t t e r (65) sind für die Dauerverabreichung Suppositorien am besten geeignet; B e c k e r und B u n d s c h u h (66) geben ein Suppositorium pro dosi, was eine Analgesie von 5 - 7 Stunden gewährleistet.

Die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen bei der Dromoran-Medikation halten sich in Grenzen und sind kleiner als beim Morphin. 80 von 100 der Patienten von R e c h e n b e r g und Z e e r l e d e r (61) zeigten überhaupt keine Nebenwirkungen. S t ö l t i n g , T h e y e und G r a f (67) wendeten das Medikament in einer Versuchsreihe bei 1500 Patienten zur Operationsvorbereitung an und stellten 1402 mal eine befriedigende

Wirkung fest, ohne daß ungewöhnliche Sensationen wie Euphorie, Übelkeit oder Erbrechen, Halluzinationen oder Desorientiertheit auftraten. D. B a u e r (68) stellt weder einen sedativ-hypnotischen Effekt, noch einen Einfluß auf Atemtiefe und -Frequenz fest, wenn auch die von G r i e s s e r und H e n f t l i n g (64) beobachtete Unterdrückung von starkem Hustenreiz auf einen solchen hinweist. Die Verträglichkeit ist gut, "selbst bei alten und kreislauflabilen Patienten" (62).

Deutlichere Nebenerscheinungen in Form von Benommenheit und schlechter Weckbarkeit erwähnt D. B a u e r (68) in 4 Fällen schwerer cerebraler Durchblutungsstörungen und H a r n a s c h (69) sah Flauheit, Schwindel, gelegentlich kalten Schweiß sowie Erbrechen, meist bei vegetativ labilen Patienten und solchen mit hypotonen Kreislaufstörungen.

Die analgetische Wirksamkeit läßt sich nach B i t t e r (65) in Übereinstimmung mit F i s c h e r und R e t t i n g e r (70) durch Zusatz eines Vagotonikums deutlich verstärken und verlängern. Diese beiden Autoren kombinieren mit Prostigmin in Form der Mischspritze im Verhältnis 1 : 1 (1 ccm Dromoran = 2 mg plus 1 ccm Prostigmin = 0,5 mg). Auch O e h l a n d t (71) macht sich diesen Synergismus zu nutze, kombiniert aber mit dem nach seinen Angaben 4 - 5 mal weniger toxischen Mestinon (WZ), das ebenso wie Prostigmin in die Gruppe der Parasympathikomimetika gehört und als Wirkstoff Pyridostigmin enthält.

Zum Schluß dieses Abschnittes soll auf die von R e c h e n b e r g und Z e e r l e d e r (61) in 5 Punkten zusammengefaßten Vorzüge des Dromoran "Roche" gegenüber dem Morphin hingewiesen werden:

1. Guter analgetischer Effekt
2. Etwas geringere sedative Wirkung
3. Lange Wirkungsdauer
4. Seltenes Auftreten von Verwirrtheit bei älteren Leuten
5. Möglichkeit einer wirksamen peroralen Medikation.

d) Die Stellung der Phenothiazine innerhalb der Schmerzbekämpfung.

Während alle bisher erwähnten Analgetika von vornherein als solche Eingang in die Therapie gefunden haben, stellen die Phenothiazinderivate keine Schmerzbekämpfungsmittel sui generis dar, sondern sie wurden von L a b o r i t und H u g u e n a r d , unter Ausnutzung pharmakologischer Synergismen zunächst zur Steigerung der Narkose verwandt. Die damit möglich gewordene "potenzierte Narkose" gewährleistet die "Abwehr der durch Narkotika und Operationtraumen sowie in der postoperativen Nachphase die auf den Patienten einwirkenden Agressionen und verhindert die Auslösung hierdurch provozierter unzweckmäßiger Stress-Reaktionen des Organismus" (L i n k e (72)). Indes kam es aufgrund der vielseitigen pharmakologischen Eigenschaften der Phenothiazine, die sich u.a. gleichzeitig in sympathiko- und parasympathikolytischen, spasmolytischen, zentral sedativ-hypnotischen, antiemetischen, antihistaminen, antipyretischen und stoffwechselreduzierenden Effekten äußern, was B r o g l i e (73) in den Begriffen "neuroganglioplegisch und narkobiotisch" zusammenfaßt, zu einer wesentlichen Verbreiterung der Indikationsstellung. Allerdings schälte sich "mit zunehmender Erfahrung immer mehr der Schmerz im weitesten Sinne als Hauptindikationsgebiet heraus" (B r o g l i e (73)).

Und zwar machen sich, nach L i n k e (74) innerhalb der Schmerzbekämpfung, z.B. bei Megaphen (WZ) und Atosil (WZ), folgende pharmakodynamische Eigenschaften geltend:

1. Potenzierung der Analgetika, Hypnotika und Narkotika ohne wesentlichen eigenen analgetischen Effekt;

2. Neuroplegie durch Hemmung der synaptischen Erregungsleitung, wobei diese Medikamentengruppe vor allem eine Dämpfung des Stammhirns, eine Blockierung der Verbindungen von demselben zur Hirnrinde, peripher eine Sympathiko - und Parasympathikolyse (durch pharmakologische Blockierung der Überträgerstoffe) bewirkt;

3. Zentrale Dämpfung durch Beseitigung bzw. Milderung neurovegetativer, zentralnervöser und psychischer Fehlsteuerungen und

4. Lokalanaesthesie und antihistamine Wirkung.

Atosil zeichnet sich durch seine stärkere lokalanaesthetische und histamininhibitorische und Megaphen durch seine ausgeprägtere zentrale Komponente aus, wodurch das letztere, nach L i n k e (75) für die Schmerzbekämpfung besonders geeignet erscheint.

Die Angriffspunkte sind hierbei, nach L i n k e (72) vor allem die thalamisch-hypothalamischen Kerngebiete, wo, um das auf Seite 8 Ausgeführte und auf Abb. Nr.1 schematisch Dargestellte ins Gedächtnis zurückzurufen, sämtliche Bahnen der Körperfühlsphäre enden und die physischen Reize ihre psychische Qualifikation erhalten. Die Phenothiazine setzen die Empfindlichkeit dieses "Relais Thalamus" herab, so daß, wie R ö s n e r (76) schreibt, wohl der Schmerz als solcher nach wie vor wahrgenommen wird, jedoch seinen subjektiven Bezug verliert: "Er macht den Betroffenen nicht mehr zum Leidenden."

Es läßt sich nach L a s s n e r (zit. nach L i n k e (74) mit dem Megaphen "gleichsam eine pharmakodynamische präfrontale Lobotomie durchführen".

Zur Potenzierung anderer Medikamente durch die Phenothiazine berichten R ö t t g e r und B r ä u t i g a m (77) von einer ca. 50%igen Einsparung an Opiaten und bei Dosen von 100 mg Megaphen von einer solchen bis zu 70 %, unter Verstärkung und Verlängerung des analgetischen Effekts. Dank der zentralantiemetischen Wirkung wird das im fortgeschrittenen Stadium häufig auftretende Erbrechen oft behoben (M e i e r (78)).

Die Dosierung sollte wegen der komplexen Eigenschaften des Medikaments stets individuell gestaltet werden (79) und nach Möglichkeit einschleichend vor sich gehen (80). Die Größe der angegebenen Dosen schwankt zwischen 50 und 300 mg pro die. R ö t t g e r und B r ä u t i g a m (77) sind der Meinung, daß eine Tagesdosis von 150 mg nicht überschritten werden sollte. Auch L i n k e (74) kommt mit einer 2-3 maligen Applikation von 25-50 mg, wovon zumindest die abendliche Dosis i.m. gegeben wird, zum Ziel. Im fortgeschrittenen Stadium kombiniert er mit stark wirkenden synthetischen Analgetica, vor allem mit Dolantin oder Opiaten. Derselbe Autor empfiehlt an anderer Stelle (72) eine Infusionsbehandlung mit lytischen Mischungen:

Wiederholter Dauertropf über 4-8 Stunden
in folgender Zusammensetzung:

Megaphen	(25 -)	50 mg
Atosil	(25 -)	50 mg
Dolantin		100 mg
Novocamid		0,5- 1,00 g

Physiol.Nacl. bzw.
Dextroselösung 5%ig ad 200 - 400 g
Evtl. Zusatz durchblutungsfördernder und kreislaufwirksamer Pharmaka.

Die letzten Wochen und Tage lassen sich nach E i c h e l t e r (81) auch durch einen Dämmerschlaf mit lytischen Mischungen erträglich machen, wozu er sich eine Mischung aus 2 ccm = 50 mg Megaphen, 2 ccm Atosil und 2 ccm Dolantin herstellt, von welcher er je nach Zustand und Bedarf 1-2 ccm tief intraglutäal injiziert. Die Verträglichkeit des Megaphen ist gut und die Nebenerscheinungen sind unbedeutend (M e i e r (78) und L i n k e (74)). Als unerwünschte Nebenerscheinungen können Benommenheit und Trockenheit im Munde auftreten; außerdem sind nach B r o g l i e (73) von angloamerikanischen Autoren Hepatitiden nach längerem Gebrauch beschrieben worden, weshalb lebergeschädigte Patienten von der Behandlung mit Phenothiazinen ausgenommen werden und bei andauerndem Gebrauch von Megaphen grundsätzlich die Funktion der Leber überprüft werden sollte.

Kontraindiziert ist Megaphen bei Alkohol- und Opiatvergiftungen und bei einer sich gleichzeitig abspielenden Allgemeininfektion (80).

Mit der Aufnahme der Phenothiazine in den Arzneimittelschatz sind wir dem Ziel, das Schicksal der unheilbar Kranken zu erleichtern, einen erheblichen Schritt nähergekommen. "Den Wert der Schmerzbekämpfung mit Megaphen erkennt man erst dann in vollem Maße, wenn man die unbefriedigenden Ergebnisse der chirurgischen Ausschaltung peripherer und zentraler Schmerzbahnen (Leukotomie, Topektomie, Rindenunterscheidungen, Thalamotomie u.a.), ihre Mortalität, ihre neurologischen Komplikationen und Persönlichkeitsveränderungen berücksichtigt (L i n k e (74)).

e) Zur Frage der Schmerzstillung unter Anwendung von Morphinantagonisten.

Neben der im vorangegangenen Abschnitt aufgezeigten Möglichkeit, die unerwünschten Nebenwirkungen der Opiate durch Verkleinerung der Dosen, unter Nutzung der Potenzierung durch Megaphen bzw. Atosil, abzuschwächen, besteht noch eine andere: Die hohe Dosierung wird beibehalten und gleichzeitig die pharmakologische Ausschaltung der unerwünschten Nebenwirkungen vorgenommen (82). Unter diesen Nebenwirkungen imponiert die Atemdepression immer wieder als die gefährlichste und damit am meisten gefürchtete. Selbst die üblichen therapeutischen Dosen können, wie L o e w y (zit. nach L e i t h ä u s e r und M a l o r ny (83)) bereits 1890 mitteilte, schon die Atmung beeinträchtigen. Mit den Allylderivaten der Morphinabkömmlinge ist die Möglichkeit gegeben, der durch Morphin ausgelösten Atemdepression wirksam zu begegnen.

Schon im Jahre 1915 berichtete P o h l, (zit. nach H ö r t n a g e l (84)), daß es beim Kaninchen gelungen war, eine durch Morphin ausgelöste Atemlähmung mit N-Allylnorcodein aufzuheben. Eine ähnliche Wirkung wies H a r t (zit. nach H ö r t n a g e l (84)) 1941 für das N-Allyl-morphin nach. Genauere Angaben über die Wirkung und Dosierung,vor allem des Allylderivats des Dromoran "Roche", verdanken wir den von Z i n d l e r und G a n z (85) an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführten Untersuchungen.

Zunächst fanden die beiden Autoren, daß die Atemfrequenz, bei unregelmäßiger Atemtiefe und apnoischen Pausen, nach Applikationen der 4-10fachen therapeutischen Morphin-Dosis auf 60 % des Ruhewertes sank; die Atmung war vom Cheyne-Stoke-Typus. Mit der Injektion von 2-3 mg des Antidots Ro 1-7700 (Lorfan, Allylderivat des Dromoran) gelang es ihnen, die Atemdepressionen vollständig oder fast vollständig aufzuheben.

Zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der Morphinantagonisten bedienen sich F o l d e s und M a c h a j (86) einer Arbeitshypothese, indem sie einen Verdrängungsvorgang an den Rezeptoren annehmen. Danach haben die morphinhaltigen Analgetika eine stärkere Affinität zu den Rezeptoren der sensorischen Cortex als zu denjenigen des Atemzentrums, während für die Morphinantagonisten das Umgekehrte gilt.

Mit 0,4 bis 0,5 mg Lorfan kann man nach O e h m i g und S t o c k m a n n (87) in den meisten Fällen eine Atemdepression, wie sie nach Opiatgabe im therapeutischen Rahmen auftritt, beheben. Etwas mehr, nämlich 0,6 - 1,0 mg, schlagen Z i n d l e r und G a n z (85) vor. Abschließend kann gesagt werden, daß "wir im Lorfan ein Mittel haben, das die Verwendung von Morphium-haltigen Analgetika gefahrloser gestaltet" (F o l d e s und M a c h a j (86)).

2. Die chirurgische Schmerzbekämpfung.

Ein chirurgisches Vorgehen bei der Bekämpfung der durch inoperable Tumoren des Kiefer- und Gesichtsbereiches ausgelösten schweren und schwersten Schmerzzustände müssen dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Möglichkeiten der konservativen symptomatischen Therapie restlos erschöpft sind. Es fehlt dabei aber nicht an Stimmen, die einen chirurgischen Eingriff der Anwendung hoher Morphindosen vorziehen. So z.B. S j ö q v i s t (88), der vorschlägt, die von ihm ausgearbeitete Traktotomie der absteigenden Trigeminuswurzel vorzunehmen, ehe zu Morphium gegriffen wird. R i e c h e r t (89) vermag sich sogar nur schwer zwischen der Leukotomie und der Schmerzbekämpfung mittels Morphin zu entscheiden.

Die Indikation zur operativen Schmerzausschaltung ist abhängig von der Operabilität des Patienten, seiner voraussichtlichen Lebenserwartung, von Art und Lokalisation des vorzunehmenden Eingriffs.

Mit einigen Worten sei auf die Operabilität des Patienten eingegangen. Nach H e g g l i n (90) ist die Überwindung der durch die Operation hervorgerufenen allgemeinen Stresswirkung vom Zustand der Nebennierenrinde abhängig. Schwere Leberparenchymschäden stellen ebenso eine Gegenindikation dar wie eine Nierenfunktionsschädigung und eine Thrombocytopenie. Bei den Stoffwechselkrankheiten muß dem Diabetes mellitus große Aufmerksamkeit geschenkt werden. Besondere Vorsicht ist bei Herz- und Kreislaufkranken geboten.

Zur chirurgischen Ausschaltung des Tumorschmerzes können wir uns der folgenden Methoden bedienen:

1. Exhairese peripherer Nervenäste,
2. Alkoholinjektion an den Nervenaustrittspunkten,
3. Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri,
4. Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri,
5. Retroganglionäre, subtotale Wurzeldurchschneidung der Trigeminuswurzel in der mittleren Schädelgrube bei temporalem Zugang nach S p i l l e r - F r a z i e r ,
6. Partielle Wurzeldurchschneidung nahe der Pons von der hinteren Schädelgrube aus bei occipitalem Zugang nach D a n d y ,
7. Intramedulläre Traktotomie der absteigenden Trigeminuswurzel nach S j ö q v i s t ,
8. Mesencephale Traktotomie nach W a l k e r ,

9. Leukotomie nach F r e e m a n und W a t t s,
10. Topektomie nach L e B e a u ,
11. Gezielte, stereotaktische Koagulation von Schmerzzentren im Thalamus nach S p i e g e l und W y c i s .

Einen schematischen Überblick über die Lokalisation der genannten Eingriff gibt Abbildung Nr.5.

Schematische Darstellung der Innervationsgebiete, des Verlaufs und der Zentren des Nervus trigeminus sowie der chirurgischen Eingriffe zur Ausschaltung der durch Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich ausgelösten Schmerzen.

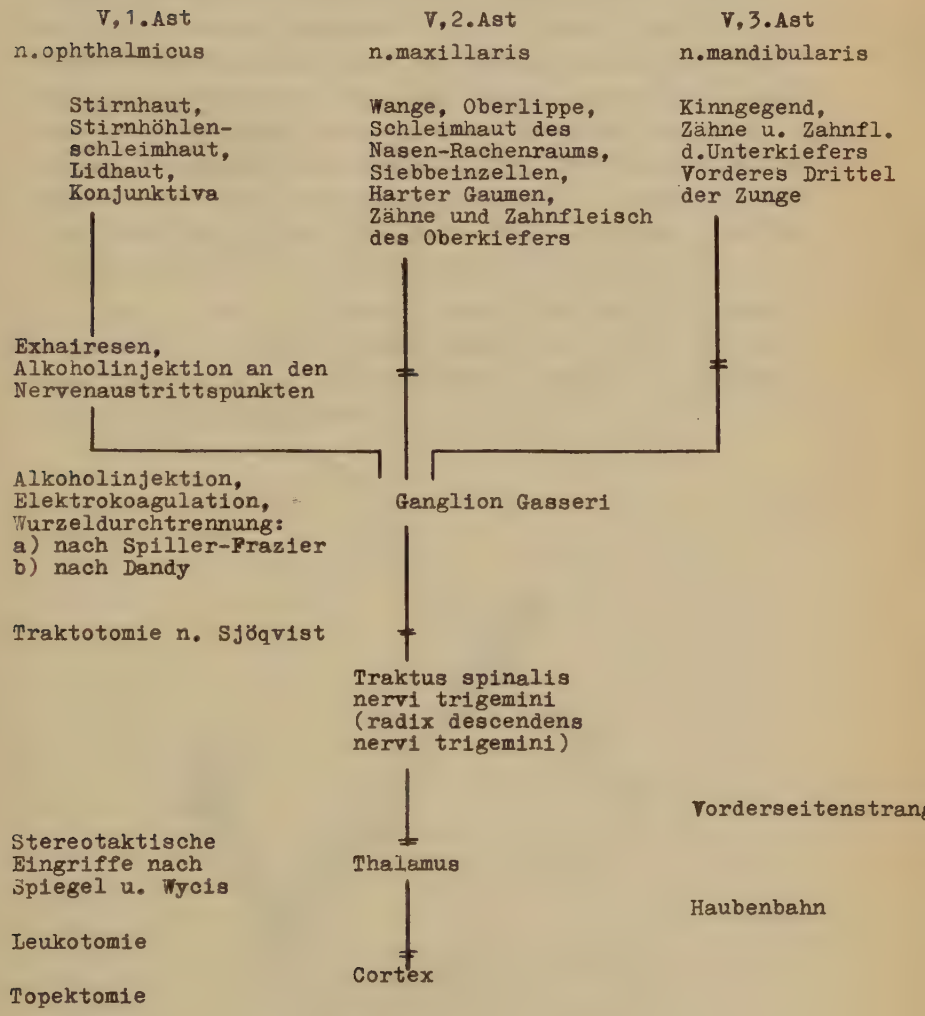


Abb. 5

a) Die Eingriffe am Ganglion Gasseri
und an der Trigeminuswurzel

Unter Berücksichtigung des meist höheren Lebensalters und des fast immer recht reduzierten Allgemeinzustandes unserer Tumorpatienten ist die Unterbrechung der Schmerzleitung mittels der Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri oder der Elektrokoagulation des Ganglion auch heute durchaus noch angängig. Nach der von H ä r t e l (91) angegebenen Methode wird das Ganglion durch das Foramen ovale freihändig punktiert und anschließend 70% - 80%iger Alkohol injiziert; ein Verfahren, das bei entsprechender Übung und Erfahrung zu gutem Erfolg führt.

Es sei aber in diesem Zusammenhang auf eine Modifikation dieser Technik hingewiesen, die U l l i k (92) veröffentlicht hat. Er bedient sich eines von ihm konstruierten Zielapparates.

Abb.6 Zielapparat nach Ullik
mit Quernadel
(aus U l l i k (92))

Bei der Konstruktion seines Zielapparates ging U l l i k von der Überlegung aus, daß es mit dem Zielapparat nach B r a u n für den queren Weg zum Ganglion semilunare, wobei unterhalb des Jochbogens zwischen processus muscularis und tuber articularis der Mandibula eingegangen wird, ohne große Schwierigkeit gelingt, die Gegend des Foramen ovale aufzusuchen (siehe Abb.6). Dann hat er eine Nadel für den queren Weg nach B r a u n mit einer Nadel für den schrägen Weg nach H ä r t e l durch einen gewinkelten Metallstab so miteinander verbunden, daß Spitze auf Spitze gestellt werden kann (siehe Abb. Nr.7).

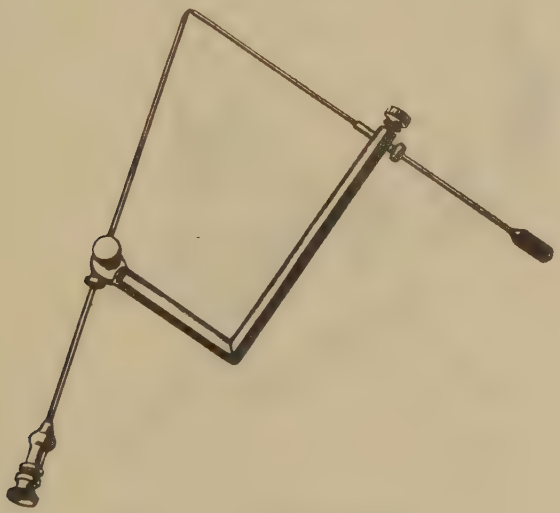


Abb.7 Zielapparat nach Ullik
(aus U l l i k (92))

Zur Punktion des Ganglion wird zunächst mit der Quernadel die Nähe des foramen ovale aufgesucht und dann die schräge Nadel in der richtig eingestellten Führungskanüle an die Schädelbasis in die nächste Umgebung des foramen herangeführt. Nach Entfernen der Führungskanüle wird die Schädelbasis vorsichtig auf Millimeterdistanz abgetastet, und meistens gelingt es nach kurzer Zeit, in das Foramen zu gelangen und damit das Ganglion zu punktieren. Die richtige Lage des Zielapparates zum Schädelskelett zeigt Abbildung Nr.8.

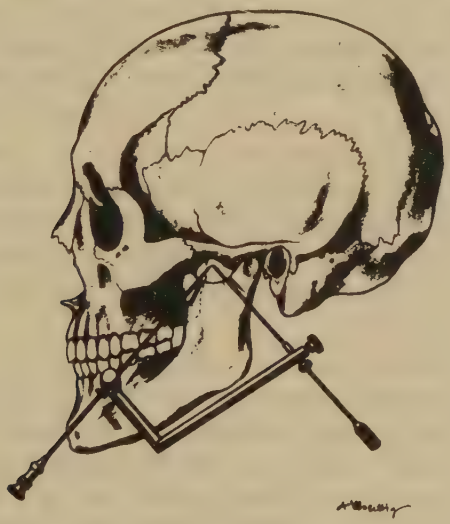


Abb.8 Zielapparat nach Ullik in situ
(aus Ullik, 92)

Das Gerät wurde von U l l i k und seinen Mitarbeitern in den letzten 12 Jahren bei 364 Alkoholinjektionen in das Ganglion Gasseri verwendet.

Eine der am meisten gefürchteten Komplikationen der Alkoholverödung des Ganglion Gasseri stellt die nach Ausfall des ersten Astes des Trigeminus auftretende Keratitis neuroparalytica dar. Sie ist nur durch die Schonung des ersten Astes zu vermeiden. Nach R a m b (93) tritt sie in 43 % der Fälle auf und führt in 14 % zur völligen Erblindung.

N ö l l e r (94), der zur Injektion des Alkohols 1 - 1 1/2 cm tief in das Ganglion eindrang, sah bei seinem Patientengut keine Keratitis. Da die "Trigeminuszisterne" (F e r n e r zit. nach R i e c h e r t (95)) mit anderen basalen Hirnwasserräumen in Verbindung steht, besteht durch Diffusion des injizierten Alkohols die Gefahr einer Lähmung benachbarter Hirnnerven.

K.H. B a u e r (96), der die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri bevorzugt, allerdings nicht mit dem Kirschnerschen Zielgerät, sah nach Alkoholinjektionen schwere Zerstörungsprozesse, die zum Teil sogar zu Knochensequestrierungen im Bereich der Schädelbasis und des Oberkiefers geführt haben.

Durch die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri mit dem von ihm konstruierten Zielapparat konnte K i r s c h n e r (77) Kranke mit inoperablen Tumoren im Innervationsgebiet des Trigeminus im wesentlichen schmerzfrei halten. Da zur Erhaltung des ersten Astes eine in Millimetern auszudrückende Zielgenauigkeit vonnöten ist und es im Falle einer notwendigen Wiederholung des Eingriffes gelingt, die gleichen Bedingungen herbeizuführen, bevorzugt auch G o e p e l (98) die Elektrokoagulation mit dem Zielapparat nach Kirschner.

Grundsätzlich wäre festzustellen, daß wir eine ausreichende Schmerzstillung mit den halbchirurgischen Eingriffen der Alkoholverödung bzw. der Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri nur in einer beschränkten Anzahl von Fällen erreichen können, da das Wachstum der Tumoren häufig nicht auf das

Versorgungsgebiet des n.maxillaris und des n.mandibularis beschränkt bleibt. Oft ist der N.ophthalmicus oder der N.glossopharyngicus an der Genese des Schmerzes beteiligt. Dies bedingt entweder einen Eingriff von der hinteren Schädelgrube aus, weil von dort her auch die Unterbrechung des Glossopharyngicus mit vorgenommen werden kann oder aber das Mitausschalten des 1.Astes des N.trigeminus. In diesem letzteren Falle wird die totale Anaesthesie der vom Trigeminus innervierten Gebiete bewirkt. Außer den oben erwähnten Gefahren (Keratits, Lähmung benachbarter Hirnnerven), müssen wir dann mit Paraesthesien, vor allem der therapeutisch fast unzugänglichen Anaesthesia dolorosa rechnen.

Auch die retroganglionäre, subtotale Wurzeldurchschneidung nach S p i l l e r - F r a z i e r ist nur bei solchen Tumoren indiziert, die sich ausschließlich im Innervationsgebiet des 2. und 3.Astes ausbreiten. Oft ist dieser Eingriff aber aus klinischen Gründen wie Lokalisation des Tumors, Verlegung des Zugangsweges überhaupt nicht möglich.

Auf Tabelle Nr.14 (aus G ö p e l (98)) sind die Prozentsätze an Mortalität, Rezidiven und Keratitiden der verschiedenen bis jetzt erwähnten Eingriffe zur Schmerzausschaltung verzeichnet:

Prozentsätze an Mortalität, Rezidiven und an Keratitiden bei der Wurzeldurchschneidung nach Spiller-Frazier, der Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri und der Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri.

	Totalanaesthesie					Partialanaesthesie	
	Frazier		Alkoholinjektion		Elektrokoagulation	Alkoholinjekt.	Elektrokoagulat
	total	subtotal	Härtel	Pichler	Göpel	Härtel	Göpel
l.	1,38		-	-	-	-	-
l.	2,0	7,4	4,0	12,3	8,0	70,0	30,0
.	16,0	4,4	früher 10-15 letzte Serie 4,0	10-13	4,0	0,0	0,0

Tab.8 (nach G ö p e l (98))

Erst mit der partiellen Wurzeldurchschneidung nahe der Pons in der hinteren Schädelgrube bei occipitalem Zugang nach D a n d y gelingt "die isolierte Ausschaltung der Schmerzfasern", da diese, wie D a n d y glaubt, nur im hinteren Bereich der Wurzel verlaufen (F e l i x (99)). Es wird mit diesem Eingriff die Keratitisgefahr auf ein minimum herabgesetzt und aus klinischer Sicht ist von Vorteil, daß der cerebellare Zugang meist nicht verlegt ist.

Die 3%ige Mortalität dieses Eingriffes (R i e c h e r t (95)) muß als Nachteil gewertet werden (D a n d y selbst 0,5 %). Außerdem können nach F e l i x (99) noch folgende Komplikationen auftreten:

Kompression des Kleinhirns beim Abheben,
Blutungen im Gebiet der Verästelung der V.petrosa,
Funktionsstörungen der am Porus acusticus internicus austretenden Hirnnerven VII und VIII (schon durch Tupfer möglich) durch Dehnung beim Abheben der Kleingehirnhemisphäre.

Ältere und hinfällige Patienten, wie wir sie meist vor uns haben, hat D a n d y selbst von der Operation ausgeschlossen.

b) Die Traktotomie nach S j ö q v i s t und die encephalen Eingriffe.

Wenn man sich zu einem encephalen Eingriff entschlossen hat, ist zur Schmerzbekämpfung beim inoperablen Carcinom des Gesichts und der Kiefer nach S j ö q v i s t (88), in Übereinstimmung mit B i e r , B r a u n , K ü m m e l (8) und K r ü g e r (9), die von ihm ausgearbeitete Traktotomie der absteigenden Trigeminuswurzel, verbunden mit der Durchschneidung des n.glossopharyngicus und der oberen Cervicalwurzeln die Methode der Wahl. Dieser Eingriff erlaubt es, selektiv die im Tractus spinalis nervi trigemini verlaufenden Schmerz-(und Temperatur-)fasern durchzutrennen. T ö n n i s und K r e i s s e l (100), die sich sehr eingehend mit der Traktotomie beschäftigt haben, bevorzugen eine Incision dicht oberhalb des Austritts der obersten Accessoriusfasern, wo sie in der Regel eine kleine, gefäßfreie, abgeflachte Stelle vorfanden. Die Ausdehnung des Tractus tasten sie vor der Incision

mit einem scharfen Häkchen ab. Bei 135 Traktotomien hatten sie 3 Todesfälle (= 2,2%) und 6,1 % Rezidive im 3. Ast, was sie auf eine unzureichende Erfassung der dem 3. Ast zugehörigen Fasern zurückführen, die, wie es scheint, tief liegen.

An postoperativen Schädigungen können auftreten

1. gleichseitige ataktische Störungen,
2. Gleichgewichtsstörungen,
3. kontralaterale Hemihyp- und Thermhypaesthesien

und 4. Sprachstörungen;

bis auf Punkt drei sind diese artificiellen Traumen reversibel. Die beiden Autoren sahen keinen Fall einer postoperativen Hornhautschädigung.

Ein spezifischer Eingriff zur Ausschaltung aller Schmerzbahnen für die gesamte kontralaterale Körperhälfte einschließlich des Gesichtes ist die mesenzephale Traktotomie nach W a l k e r (8). Die Incision wird hierbei in dem unteren Vierhügelarm vorgenommen.

Die von M o n i t z (101) zur Behandlung von Geisteskrankheiten eingeführte Leukotomie wurde, vor allem von F r e e m a n und W a t t s (102), in ihrer Bedeutung für die Behandlung unstillbarer Schmerzen alsbald erkannt. Der Eingriff bezweckt die Unterbrechung der thalamo-frontalen Bahnen mittels der Durchschneidung der weissen Substanz jedes Frontallappens. Die Indikation dazu, die " nicht in der Krankheit selbst, sondern im Krankheitserlebnis begründet ist", (H a d d e n b r o c k (103)), muß wegen der irreparablen psychischen Schäden den allerstrengsten Maßstäben unterworfen werden. Sie ist gegeben bei schwersten, unbeeinflußbaren Schmerzzuständen, die durch mit Sicherheit zum Tode führende, bösartige Geschwülste hervorgerufen werden (104), dann allerdings kann die Lobotomie nach

F r e e m a n (102) "nicht nur die Schmerzen beseitigen, sondern auch die Qual einer unheilbaren Krankheit, und sie macht die letzten Monate eines sterbenden Patienten heiterer und angenehmer".

Die Rindenfelder der von der Leukotomie betroffenen Präfrontalregion haben nach F r e e m a n und W a t t s (105) wahrscheinlich Beziehung zur Persönlichkeit, zum Temperament und der menschlichen Individualität. Sie sind mit dem Thalamus durch die vordere Thalamusstrahlung als wichtigstem Bündel in doppelläufiger Richtung verbunden. Die Leukotomie beseitigt mit der Beteiligung des Stirnhirns den subjektiven Faktor (E b b e c k e (106)); sie unterbricht gleichsam die Beziehung des Individuums zu seinem eigenen Schmerz, den es zwar weiterhin empfindet, aber nicht mehr an ihm leidet. Die Leukotomie weist eine Mortalität von ca. 3 % auf (R i e c h e r t (89)). Die Technik des Eingriffes hat sich im Laufe der Zeit gewandelt. Während M o n i z 1935 noch Alkohol in die weiße Substanz gespritzt hat, ging er später dazu über, nach Anlegen von zwei Trepanlöchern mit dem von ihm konstruierten Leukotom je 6 Schnitte in der weißen Substanz der Frontallappen auszuführen. Erst F r e e m a n und W a t t s (105) führten die heute gebräuchliche Standardmethode der vollständigen Durchtrennung der weißen Substanz mittels eines Transversalschnittes, der in der Ebene der Coronarnaht und damit knapp vor der Spitze des Vorderhorns des Seitenventrikels liegt, ein.

Wegen der ausgeprägten, postoperativen Wesensveränderun hat sich, nach Meinung von B a r t s c h (107), die Indikation zur doppelseitigen, präfrontalen Leukotomie als nicht tragbar erwiesen. Er schlägt aus diesem Grunde vor, rechtsseitig eine präfrontale und linksseitig eine transorbitale Leukotomie vorzunehmen, mit welcher Modifikation er zu günstigeren Ergebnissen kam. Die Wesensveränderungen sind im

Vergleich zu den unilateral Operierten (S c a r f) nicht wesentlich stärker.

Der Vollständigkeit halber sei noch die Koagulations-Lobotomie nach G r a n t h a m erwähnt, als eine speziell zur Bekämpfung von unstillbaren Schmerzen erdachte partielle Lobotomie (B u s c h (108)).

Die sehr belastenden und traumatisierenden Eingriffe der Leukotomie bzw. Lobotomie erscheinen uns bei den Kranken mit fortgeschrittenen inoperablen Tumoren der Kiefer und des Gesichts nicht angezeigt.

Die Fortschritte der cerebralen Topographie ermöglichen es, die grobe Methode der globalen Leukotomie als ultimum refugium der Schmerzbekämpfung zu verlassen, wo, wie H a s s l e r und R i e c h e r t (109) es ausdrücken, "Der therapeutische Effekt nur auf Kosten der bei Schmerzkranken meist nicht gestörten Persönlichkeit erreicht wird", und gezielte Hirnoperationen durchzuführen. Es stehen hierfür zur Verfügung:

1. Die offene, gezielte Operation (mit Nadelelektrode u.a.) und

2. Die geschlossene, gezielte Strahlenchirurgie (mit Bündeln strahlender Energie).

Durch die mit Zielapparaten ausgeführten offenen stereotaktischen Eingriffe werden zur Schmerzausschaltung entweder der Tractus spinothalamicus im Mesencephalon nach S p i e g e l und W y c i s (zit. nach R i e c h e r t (95)) unterbrochen oder die zentralen Schmerzkerne im Thalamus koaguliert.

Nach B e n n i n g h o f f - G o e r t t l e r (110) endet die gesamte durch die Haube aufsteigende Körperfühlbahn in den caudalen Ventralkernen des lateralen Territoriums des Thalamus; und die Schmerz-Temperaturbahn endet als Nebenbahn der medialen Schleife segmentweise geordnet im kleinzelligen Ventralkern (nucleus ventrocaudalis parvicellularis).

Als Zielpunkt wählten H a s s l e r und R i e c h e r t (109) daher den basalen Teil des caudalen Ventralkerns. Dabei erstrebten sie noch folgende Differenzierung: Für Schmerzzustände im Trigeminusgebiet liegt der Zielpunkt im medialen Teil des caudalen Ventralkerns: Im nucleus arcuatus.

Es liegt auf der Hand, daß einerseits die genaue Lokalisation der zu koagulierenden Gewebsabschnitte mit den größten Schwierigkeiten verbunden ist, sie andererseits aber den allerhöchsten Ansprüchen genügen muß. Hier soll nur soviel darüber gesagt werden, daß Bezugspunkte zum Schädelskelett zur Orientierung nicht ausreichen, sondern daß intracerebrale Bezugspunkte durch Ventikulogramm, Röntgenaufnahmen in verschiedenen Ebenen mit angelegtem Zielapparat, elektrophysiologische Reizung und anderes mehr, herangezogen werden müssen. Genaueres hierüber und über die Technik der stereotaktischen Eingriffe ist bei R i e c h e r t und W o l f f (111,112,113), H a s s l e r und R i e c h e r t (110), K ö b c k e (114) und L e k s e l l (115) ausgeführt.

Beim geschlossenen, gezielten Eingriff mit strahlender Energie wird die Elektrode durch Röntgenstrahlen oder Ultraschall ersetzt. Es sollen mittels Kreuzfeuer bzw. Focussierung die gleichen Areale wie bei den offenen, gezielten zerstört werden. Die Arbeiten hierüber sind noch im Gange. So sind z.B. die genaue zur Zerstörung ausreichende Strahlendosis, das Schicksal des zerstörten Gewebes (Radionekrose?) u.a.m., noch unbekannt, andererseits ist damit der Schritt zur unblutigen, intracerebralen Operation getan (L e k s e l l (115)).

Die zweifellos außerordentlichen Vorteile der gezielten Hirnoperationen sind neben der geringeren Traumatisierung der Rinde und anderer cerebraler Gebiete in der Ermöglichung des selektiven Ausschaltens der Schmerzzentren und der damit verbundenen Vermeidung schwerer Persönlichkeitsveränderungen zu sehen.

Unter der Voraussetzung, daß es der Zustand des Patienten zuläßt, und vor allem das Ende noch nicht abzusehen ist, scheinen die gezielten Hirnoperationen gut geeignet zu sein, den Kranken, der an den schweren und schwersten Schmerzen eines inoperablen Tumors leidet, von seiner Qual zu befreien. In allen anderen Fällen aber geben wir der konservativen, pharmakodynamischen Schmerzlinderung den Vorzug.

c) Zur Frage der Schmerzstillung durch Ausschaltung der Hypophyse .

Auf der Suche nach endogenen Einflüssen auf das Tumorgeschehen sind sichere Beziehungen zwischen den Sexualhormonen und den Neoplasmen hormonell gesteuerter Organe festgestellt worden. Dem Anhangsgebilde des Zwischenhirns - der Hypophyse - als oberstem Zentralorgan des inkretorischen Systems, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

Die Hypophyse produziert folgende 6 Hormone:

A. Gonadotrope Hormone:

1. Follikelstimulierendes Hormon (FSH)
2. Luteinisierendes H. (LH) oder zwischenzellstimulierendes H. (ICSH)
3. Luteotropes oder mammatropes H., Prolactin

B. Andere hypophysäre Hormone:

1. Thyreotropes Hormon
2. Adenocorticotropes Hormon (ACTH)
3. Wachstumshormon oder somatotropes Hormon (STH)

Die Geschlechtshormone wirken nach G u m m e l (zit. nach B o h n d o r f (116) nicht direkt krebserzeugend, wie man bei der strukturellen Verwandtschaft mit den kanzerogenen Kohlenwasserstoffen annehmen könnte, sondern fördern, bei einer latenten Krebsanlage, in den hormonell abhängigen Organen Entwicklung und Wachstum von Tumoren. Nach F e l i x (117) äußert sich der karzinogene Effekt der tumorstimulierenden Hormone (tropische Hormone der Hypophyse, Geschlechtshormone der Gonaden und der Nebennieren) in den sog. "Target"-Organen (Erfolgsorganen).

Die Indikation zur Hypophysenausschaltung ist demnach gegeben bei Hypophysentumoren, Neoplasmen endokriner Drüsen und in erster Linie bei geschlechtsgebundenen Geschwülsten wie fortgeschrittenen Prostata- und Mammatumoren (118,119, 120,121). Die Ausschaltung der Hypophyse dient nach L u f t und O l i v e c r o n a (121) der Eliminierung derjenigen Hormone, die den Krankheitsverlauf in ungünstigem Sinne beeinflussen. Und zwar sollen beim Mammacarcinom die Produktion von östrogenen und beim Prostatacarcinom die Produktion von androgenen Hormonen unterbunden werden.

Soll eine Hypophysenausschaltung vorgenommen werden, kommen dafür folgende Methoden in Betracht:

A. Chirurgische Methoden:

1. Fronto-temporal (Luft-Olivecrona)
2. Transantral (Hamberger-Norlen)

B. Anwendung von Isotopen:

1. Transnasal (Forrest)
2. Transfrontal (Bauer)
3. Nach Entfernung der sella turcica

C. Äußerliche Bestrahlung:
"Proton beam" (Tobias-Lawrence)

D. Hormonale Hemmung der Hypophyse
(Nach Luft u. Olivecrona)

Als Folge der Hypophysenausschaltung bei Mamma- und Prostatacarcinomen tritt in vielen Fällen eine auffällige Reduktion der Schmerzen ein (B o h n d o r f (116), F r e y und C o c c h i (122)).

Auf diesen Beobachtungen fußend hat K.H. B a u e r verschiedentlich den Versuch unternommen, auch bei anderen inkurablen Tumoren mittels Eingriffen an der Hypophyse, eine Schmerzlinderung herbeizuführen (K.H. B a u e r (123, 124,125)). Er bediente sich dabei der von ihm entwickelten Methode der Installierung von Radiogold-Seeds auf percutanem-transethmoidalem Wege. Leider ist in den zitierten Arbeiten eine detaillierte Aufstellung dieser Art von Gewächsen nicht enthalten. Ebenso fehlen genaue Angaben über Erfolg bzw. Mißerfolg der angewandten Methode in ihrer Wirkung sowohl auf das Tumorwachstum als auch auf den Schmerz. Es ist daraus zu schließen, daß der Erfolg des Eingriffes bei den Neoplasmen nicht hormonell gesteuerter Organe zumindest sehr unsicher ist und in keinem rechten Verhältnis zur angewandten Methode steht. An Komplikationen muß zudem mit Liquorfisteln gerechnet werden, die, nach den im Strahleninstitut des Hamburger St.Georgs-Krankenhauses gesammelten Erfahrungen (mündl. Mitteilung), nicht so selten auftreten, wie allgemein veröffentlicht wird. Außerdem erfolgt nach dem Ausfall des adenocorticotropen Hormons keine Ausschüttung von Cortison mehr, wodurch die Entzündungsreaktion des Körpers ungünstig beeinflußt wird. Es kann dadurch zu einer akuten Exacerbation von bislang latenten Entzündungen kommen.

Trotzdem hat G a b k a (126) versucht, den Schmerz der nicht hormonell abhängigen Tumoren des Ober- und Unterkiefers mittels der intrasellären Implantation von Radiogold-Seeds nach K.H. B a u e r anzugehen. Bedauerlicherweise fehlen auch in dieser Veröffentlichung eingehende Angaben über die Ergebnisse der Methode. Außerdem erscheint die von G a b k a angegebene Zahl von 8 inkurablen Fällen bei einer

Gesamtzahl von 38 außerordentlich hoch, wenn man bedenkt, daß in unserem Krankengut der Jahre 1950-60 von rund 600 Tumorfällen nur 43 absolut inkurable Krebstodesfälle waren.

Eine Bekämpfung der durch Tumoren des Ober- und Unterkiefers verursachten Schmerzen mittels Ausschaltung der Hypophyse erscheint aus folgenden Gründen wenig sinnvoll:

1. Theoretisch konnten bislang keine Beziehungen zwischen der Funktion der Hypophyse und dem Schmerzzentrum gefunden werden.

2. Aus der klinischen Praxis liegen keine Beobachtungen über die gelungene Stillung des Schmerzes bei den Neubildungen unseres Gebietes vor.

3. Die Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches sind in Bezug auf das inkretorische, hormonelle System völlig neutral, so daß eine Beeinflussung über den Hormonhaushalt kaum in Frage kommt.

4. Eine indirekte Beeinflussung des Schmerzgeschehens über die Hemmung des Wachstumshormons erscheint unrealistisch.

III. Kasuistik über 40 inoperable Krebstodesfälle von 1950 bis 1960 der Nordwestdeutschen Kieferklinik.

Die Erfahrungen, die wir mit den über 700 Tumorfällen der Nachkriegszeit sammeln konnten, zeigen, daß die operablen Tumoren des Kiefer- und Gesichtsbereiches meist nicht oder nur sehr wenig schmerzen. Deshalb beziehen sich unsere Untersuchungen über die Tumorschmerzbekämpfung auf die 40 inoperablen Krebstodesfälle, die von 1950 bis 1960 in der Klinik ad exitum kamen, bei denen also die Therapie des Schmerzes vollkommen im Vordergrund stand. Über die Lokalisation und den Anteil der einzelnen Geschwulstformen erteilt die Tabelle Nr.9 Auskunft.

40 inoperable Krebstodesfälle von 1950 bis 1960, eingeteilt in Lokalisation und Geschwulstarten

Lokalisation	Carcinome	Sarkome	andere maligne Tumoren	Zus.
Oberkiefer	9	2	-	11
Unterkiefer	17	2	1	20
Gesicht und Wange	3	-	-	3
Mundboden	2	-	-	2
Parotis	-	-	1	1
Mundhöhle-Rachen	1	-	-	1
Stirn-Schläfe	1	-	-	1
Proc.zygomaticus	1	-	-	1

Tab.9

Kranke, die in weniger als 5 Tagen ad exitum kamen (3 Fälle) wurden nicht berücksichtigt. Die Behandlungsdauer betrug im Durchschnitt 46 Tage; in 5 Fällen war sie geringer als 15 Tage (siehe Tabellen 12,13,14). Während, wie bereits erwähnt, die Kranken mit operablen Neoplasmen meistens kaum Schmerzen hatten, litten auch bei weitem nicht alle diejenigen Kranken, die an ihren Tumoren gestorben sind, vor ihrem Tode unter starken Schmerzen. Von den 40 Todesfällen hatten ante finem 20 (= 50 %) starke, 9 wenig (= 22,5 %) und 2 (= 5,0 %) gar keine Schmerzen (siehe Tab. Nr.10).

Die Schmerzintensität bei 40 Krebstodesfällen im präfinalen Stadium

wenig bis keine Schmerzen	mittelstarke Schmerzen	starke Schmerzen
11	9	20

Tab.10

Unter welchen Umständen ein Gewächs besonders starke Schmerzen verursacht, stellt eine schwer zu beantwortende Frage dar. Es liegt nahe, zunächst einmal festzustellen, ob grundsätzliche Abhängigkeiten zwischen Lokalisation und Schmerzintensität bestehen. Hierauf antworten die Zahlen der Tab. Nr.11, auf welcher die Schmerzintensität der Tumoren in ihrer verschiedenen Lokalisation zusammengestellt ist.

Schmerzintensität von 40 inoperablen Tumoren unterschiedlicher Lokalisation

Lokalisation	insges.	Schmerzintensität schwach	%	mittel	%	stark	%
Oberkiefer	11	4	36,3	4	36,3	3	27,7
Unterkiefer	20	5	25,0	2	10,0	13	65,0
Gesicht-Wange	3	1		-		2	
Mundboden	2	-		-		2	
Parotis	1	-		1		-	
Mundhöhle-Rachen	1	-		1		-	

Tab.11

Deutlich geht aus diesen Zahlen hervor, daß bei dem uns vorliegenden Untersuchungsmaterial der Anteil der stark schmerzenden, inoperablen Neubildungen im Unterkiefer bei weitem größer ist als im Oberkiefer. Aber nicht die Lokalisation im Ober- oder Unterkiefer, sondern die Korrelationen vom Ausmaß des lokalen Traumas und den anatomischen Gegebenheiten des betroffenen Gebietes, mit anderen Worten, die durch das Tumorwachstum ausgelösten Komplikationen beeinflussen entscheidend die Intensität des Tumorschmerzes. Wenn z.B. die beiden Mundbodencarcinome (Tab.13,18 u. 19) und die 3 Unterkiefercarcinome, bei denen der Mundboden mitbeteiligt war (Tab.13 u.14 Nr.16,25 u.26), stark schmerzten, so liegt das daran, daß der n.mandibularis und der n.lingualis, zwei starke sensible Äste, das betroffene Gebiet versorgen. Außerdem ziehen mehrere Hauptgefäße mit entsprechend großen Verzweigungen durch dieses Mundbodenareal, nämlich am Rande die A.facialis, die wegen der glandula submandibularis nach medial einbiegt und die A.lingualis mit den großen Endarterien A.profunda linguae, art.sublingualis und dem Ramus dorsalis linguae, deren

sympathische, periarterielle Geflechte an der Genese des Schmerzes mitbeteiligt sein können.

In 4 Fällen (Tab.12,13,14 Fa..Nr.1,322,34) stellte sich die Inoperabilität erst intra operationem heraus, so daß der Tumor nicht radikal entfernt werden konnte. Der chirurgische Eingriff hatte aber immerhin den Erfolg, daß 3 dieser 4 Patienten ante finem kaum Schmerzen (Nr.1,3,22) und einer (Nr.34) unter mittelstarken Schmerzen zu leiden hatte. Der Grund für die relative Schmerzfreiheit dieser Patienten ist wohl darin zu sehen, daß mit der Entfernung der Hauptmasse der Geschwulst das Ausmaß der lokalen Schädigung wesentlich reduziert wurde.

Es muß noch erwähnt werden, daß nach unseren Erfahrungen eine durch Strahlenbehandlung ausgelöste Radionekrose unter Umständen zu einer sehr erheblichen Steigerung der Schmerzen führen kann. Dabei muß unterschieden werden zwischen

1. Tumorschmerz und Radionekroseschmerz gleichzeitig und
2. Radionekroseschmerz allein, nach totaler Ausrottung des Primärtumors.

Die Verschiedenartigkeit der Schmerzursache erfordert therapeutisch ein gesondertes Vorgehen.

Therapie im ersteren Falle (gleichzeitiger Tumor- und Radionekroseschmerz):

a) chirurgisch, Tumor und radionekrotische Bezirke werden en bloc entfernt;

b) palliativ, symptomatisch.

Therapie im zweiten Falle (alleiniger Radionekroseschmerz):

a) chirurgisch, Entfernung der nekrotischen Bezirke

b) medikamentös, lytische Fermente (Varidase, WZ).

Eine zusammenfassende Darstellung der Schmerzbekämpfung bei den 40 inoperablen Krebstodesfällen von 1950 bis 1960 geben die bereits erwähnten Tabellen Nr.12,13 u. 14. Die erste der Tabellen betrifft die Jahre 1950-52 (Fall Nr.1 bis 12); die zweite die Jahre 1953-55 (Fall Nr.13 bis 24) und die dritte die Jahre 1956-60 (Fall Nr.25 bis 40). Es finden sich auf diesen Tabellen die Diagnosen und die Schmerzintensität, die in drei Grade 1 = schwach, 2 = mittel, 3 = stark aufgegliedert ist. Des weiteren sind die Präparate, mit denen die Schmerzbekämpfung durchgeführt wurde, aufgeführt. Der tägliche Verbrauch an starkwirkenden Analgetica wurde in 3 Größenordnungen von 1.10 - 50 mg, 2. 60-100 mg und 3. über 100 mg eingeteilt und die Anzahl der Tage, an denen die entsprechende Gesamttagesdosis verabreicht wurde, in die jeweilige Rubrik eingesetzt. Die Berechnung der Gesamttagesdosis an Morphin und starkwirkenden morphinähnlichen Analgetica bereitete insofern einige Schwierigkeiten, als die Schmerzstillung neben Morphin mit den verschiedensten Medikamenten wie Cliradon (WZ), Polamidon (WZ), Dolantin (WZ) u.a.m. vorgenommen wurde, deren Summierung erst die Gesamttagesdosis ergibt. Die Errechnung der Werte erfolgte mittels Bezugnahme auf die analgetische Wirkung von 20 mg Morphin.hydrochl., indem unter Berücksichtigung der von H a u s c h i l d (20) angegebenen relativen, analgetischen Aktivität für

100 mg Dolantin
7,5 mg Cliradon
10,0 mg Polamidon
20,0 mg Eukodal
20,0 mg Pantopon
1 ccm SEE "forte"

jeweils 20 mg (Morphin) in Anrechnung gebracht wurden.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Schmerzintensität + 1	2	3	Schmerzbekämpfung mit	Zahl der Tage mit einem Verbrauch an Morphin u. morphinähnl. Analgeticas in Höhe von 0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen
1	B.,A.	55	weibl.	Tumorinfiltrationen der rechten Halsseite nach Resektion des Unterkiefers wegen Carcinom.	+			Cliradon	80	19	-	-	99
2	B.,A.	57	"	Adenocarcinom d. Oberk. u. d. Kieferhöhle, Orbitaldach, Epipharynx, Keilbeinhöhlen; Einbruch in d. Dura.		+		Dilaudid, Morphium	2	18	5	-	25
3	C.,M.	59	männl.	Zustand nach Resektion d. Oberk. wegen Carcinom; Tumorinfiltration rechte und linke Nasenseite bis zum Augenwinkel u. Nasenflügel.	+			Dolantin, Morphium	15	6	-	-	21
4	F.,O.	74	"	Carcinom d. gesamten regio submentalis Metatasen in den tiefen Halslymphdrüsen.	+			Cliradon, Morph.-Atrop.	5	2	-	-	7
5	G.,J.	67	"	Lymphdrüsenmetastasen nach Mundbodencarcinom.		+		Pantopon, Morphium Dolantin	-	6	-	-	6
6	H.,A.	64	weibl.	Metastasen bei Carcinom d. Unterk., Zustand nach Resektion.		+		Pantopon, Morphium	-	6	1	-	7
7	M.,H.	27	männl.	Carcinom d. Parotis u. d. Unter., links; Einbruch in d. mittl. Schädelgrube durch foramen lacerum			+	Polamidon, Morphium	-	28	5	3	36
8	M.,K	68	"	Sarkom d. horizontalen Astes, links; Kinnbereich-Hautinfiltrationen Perforation nach außen; Rezidiv.			+	Dolantin, Pantopon, Polamidon, Morphium	-	18	23	8	49
9	M.,A.	63	"	Oberkiefercarcinom; Lymphdrüsenmetastasen am rechten Unterkieferwinkel; Einbruch in Pharynx und Epipharynx.		+		Morphium, Atropin	-	80	3	-	83
10	M.,H.	71	"	Parotis-Tumor links; Perforation zum Nasen-Rachenraum		+		Morphium, Pantopon	-	17	-	-	17

Tab. 12

Die Schmerzbekämpfung bei 12 Krebstodesfällen von 1950 bis 1952 der Nordwestdeutschen Kieferklinik

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Schmerzintensität + 1	2	3	Schmerzbekämpfung mit	Zahl der Tage mit einem Werbrauch an Morphin u. morphinähnl. Analgeticas in Höhe von 0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen
11	M.,K.	67	männl.	Carcinom d. gesamten rechten Gesichtseite.			+	Eukodal, Pantopon, SEE Polamidon, Morphium	-	2	11	4	17
12	S.,H.	51	"	Oberkiefercarcinom, links, Rezidiv; ausgedehnte Metastasen im Bereich d. tiefen Halslymphknoten.			+	Cliradon, Eukodal, Polamidon, Dolantin, Morphium	10	40	8	16	74

+ Intensitätsgrad:
1 = schwach
2 = mittel
3 = stark

Tab. 12 (Fortsetzung)

Die Schmerzbekämpfung bei 12 Krebstodesfällen von 1953 bis 1955 an der Nordwestdeutschen Kieferklinik

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Schmerzintensität + 1	2	3	Schmerzbekämpfung mit	Zahl der Tage mit einem Verbrauch an Morphin u. morphinähnl. Analgeticas in Höhe von 0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen
13	A.,B.	58	männl.	Wangencarcinom, rechts; Metastasen in Dura,Leber,Niere u. Hilusdrüsen.	+			Gelonida etc.	5	-	-	-	5
14	A.,B.	70	weibl.	Carcinom:Ohr,Unterk.,Sternocleido. rechts.	+			-	39	-	-	-	39
15	B.,F.	88	männl.	Carcinom d. Oberk. u. d. Oberkieferhöhle;Durchbruch durch seitliche Nasenwand u. harten Gaumen.			+	Morph.hydrochl.	6	13	26	1	46
16	B.,E.	56	"	Unterkiefer-Carcinom rechts;Einwachsen in Wangen- u. Halshaut, Zungengrund u. Mundboden;Lymphdrüsenmetastasen; Rezidiv.			+	Dolantin,Cliradon Polamidon,Morphium	3	38	2	2	45
17	D.,M.	52	"	Ausgedehntes ulcerierendes Carcinom der Mundhöhle und des Rachens.		+		Cliradon,Morphium	22	3	4	-	29
18	E.,K.	52	"	Mundbodencarcinom;Einwachsen in Zungengrund und Zungenbein			+	Dolantin,Cliradon, Morphium	1	25	4	-	30
19	G.,K.	48	"	Carcinom des Mundbodens und d. Zunge.			+	Cliradon,Morphium, Polamidon	-	21	31	12	64
20	G.,K.	67	"	Unterkiefer-Unterlippencarcinom; totale Nekrose d.Unterlippe u. Abstoßung d.linken Hälfte;Freilegung nekrotischen Knochens.			+	Cliradon,Dolantin, Polamidon,Morph., SEE	18	54	31	66	169
21	M.,K,	38	"	Rethotel-Sarkom im Tuberbereich (Oberk.)Retikulosarkomatose von Magen-Darm-u.Kieferhöhlenschleimhaut.	+			Pyramidon etc.	59	-	-	-	59

Tab.13

Die Schmerzbekämpfung bei 12 Krebstodesfällen von 1953 bis 1955 an der Nordwestdeutschen Kieferklinik

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Schmerzintensität + 1	2	3	Schmerzbekämpfung mit	Zahl der Tage mit einem Verbrauch an Morphin u. morphinähnl. Analgeticas in Höhe von 0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen.
22	P.,H.	60	weibl.	Oberkiefer-Carcinom,links,Umschlagfalte;Carcinosis peritonei;multiple Lebermetastasen;exitus 4 Wochen nach Operation.	+			-	44	-	-	-	44
23	P.,C.	52	"	Unterkiefer-Carcinom rechts u. links,Rezidiv;Infiltration d. ges. rechten u.linken Halsseite; Tracheotomie.			+	Morphium	-	6	39	-	45
24	S.,E.	78	männl.	Unterkiefer-Carcinom,rechts, Rezidiv,Infiltration d.Wangengebiet			+	Cliradon,Polamidon Morphium	4	31	8	-	43

+ Intensitätsgrad:
1 = schwach
2 = mittel
= stark

Tab. 13 (Fortsetzung)

Die Schmerzbekämpfung bei 16 Krebstodesfällen von 1956 bis 1960 an der Nordwestdeutschen Kieferklinik

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Schmerzintensität + 1	2	3	Schmerzbekämpfung mit	Zahl der Tage mit einem Verbrauch an Morphin u. morphinähnl. Analgeticas in Höhe von 0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen
25	A.,P.	34	männl.	Unterkiefer-Carcinom,Kieferwinkel, Mundboden;Rezidiv.			+	Dolantin,Atosil, Morphium	-	47	3	-	50
26	B.,E.	62	"	Unterkiefer-Carcinom mit Beteiligung d.ges.Mundbodens u.d. Gaumenbögen;Rezidiv.			+	Dolantin-Atosil, Cliradon,Polamid, Megaphen	-	13	53	17	83
27	B.,F.	62	"	Wangencarcinom links;Rezidiv;starke ulcerierende Ausbreitung zum Hals; Perforation zur Mundhöhle.			+	Dolantin-Atosil, Megaphen,Polamidon	-	39	-	-	39
28	B.,G.	63	"	Unterkiefer-Carcinom links			+	Dolantin-Atosil, Megaphen,Morphium	16	60	-	-	76
29	G.,E.	71	"	Unterkiefer-Carcinom limks;Ausbreitung zum Mundboden;(Tracheotomie); Rezidiv.	+			Morphin	83	4	-	-	87
30	H.,W.	73	"	Kieferhöhlen-Carcinom unter Beteiligung der Orbita,rechts (Metastase eines Lungenca).	+			-	9	-	-	-	9
31	H.,H.	63	"	Ausgedehnte Tumorinfiltrationen (Carcinomrezidiv)der linken Halsgegend;Ulceration nach außen.			+	Dolantin-Atosil 2 x Infusion von Procain u.Megaphen	2	13	-	-	15
32	F.,H.	81	weibl.	Carcinom über dem linken Stirn-Schläfenbein.	+			Allional etc. Polamidon	66	5	-	-	71
33	F.,W.	62	männl.	Unterkiefer-Carcinom,rechts,Rezidiv; Infiltrationd. ganzen Hals-Binde-u. Fettgewebes;ausgedehnte Nekrosen.			+	Dolantin,Cliradon, Morphium,Polamidon	-	70	2	-	72
34	M.,W.	23	"	Oberkiefer_Sarkom,Rezidiv,rechts; Ausbr. in die mittl.Siebbeinzellen u. in die Keilbeinhöhle.		+		Dolantin-Atosil	49	23	-	-	72

Tab. 14

Die Schmerzbekämpfung bei 16 Krebstodesfällen von 1956 bis 1960 an der Nordwestdeutschen Kieferklinik

Lfd. Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Schmerzintensität + 1	2	3	Schmerzbekämpfung mit	Zahl der Tage mit einem Verbrauch an Morphin u. morphinähnl. Analgeticas in Höhe von 0 mg	1o-5o mg	6o-1oo mg	über 1oo mg	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen
35	O.,H.	25	männl.	Chondrosarkom,ausgehend vom proc.art. des Unterkiefers,rechts,Rezidiv.			+	Morph.-Atosil-Megaphen,Polamidon	2	18	31	1	52
36	P.,R.	85	"	Carcinom ausgehend vom proc.mastoideus links.		+		Dolantin-Atosil, Megaphen,Morphium	-	22	-	-	22
37	S.,K.	54	"	Oberkiefer-Carcinom,Rezidiv;allgemeine Lymphdrüsenmetastasen nach Resektion 1 1/2 Jahre früher.			+	Dolantin-Atosil, Megaphen,Morphium	-	23	5	-	28
38	S.,W.	69	"	Malignes Lymphom,Unterkiefer,rechts,Rez.			+	Dolantin-Atosil	10	33	1	-	44
39	Z.,F.	70	weibl.	Sarkomatös entartetes Fibromyom d. Oberkiefers;Zustand nach Resektion;generalisierte Metastasen.		+		Morphium	26	16	-	-	42
40	Z.,A.	69	"	Infiltrierend wachsende Lymphdrüsenmetastasen nach Unterkieferca.,rechts.	+			Allional etc. letzter Tag Morph.	24	1	-	-	25

+ Intensitätsgrad:
1 = schwach
2 = mittel
3 = stark

Tab. 14 (Fortsetzung)

Während die Verteilung der Tagesdosen auf die Gesamtbehandlungsdauer für jeden einzelnen Patienten aus diesen Tabellen hervorgeht, wird, um einen Überblick über den Morphiumverbrauch zu gewinnen, im Folgenden der Versuch unternommen, zu Durchschnittswerten zu gelangen, d.h. die durchschnittliche Verteilung der Tagesdosen zu ermitteln.

Zu diesem Zweck sind zunächst, ohne Berücksichtigung der Schmerzintensität im einzelnen, alle Behandlungstage mit gleicher Tagesdosis addiert worden und in Tab. Nr.15 zusammengefaßt. Dann wurden die sich aus diesen Zahlen ergebenden Prozentanteile errechnet, siehe Tabelle Nr.16

Die durchschnittliche Verteilung der Tagesdosen auf die Gesamtbehandlungsdauer bei 40 inoperablen Tumorfällen

Zeitabschnitt	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen	0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg
1950-52 Fall Nr.1-12	441	112	242	56	31
1953-55 Fall Nr.13-24	618	201	191	145	81
1956-59 Fall Nr.25-40	787	278	387	95	18

Tab.15

Die Prozentanteile zu Tab.15

1950-52	100	25,4	54,8	12,7	7,0
1953-55	100	32,5	31,0	23,5	13,7
1956-59	100	37,0	48,0	12,1	2,2

Tab.16

Doch diese beiden Tabellen ergeben insofern noch kein richtiges Bild des Verbrauchs an Morphin und morphinähnlichen Medikamenten, als es sich dabei um sämtliche Todesfälle, ohne Differenzierung nach der Schmerzintensität, handelt. Deshalb ist für die 20 Fälle mit schweren Schmerzen die durchschnittliche Verteilung der Tagesdosen samt den Prozentanteilen noch einmal gesondert errechnet worden, siehe Tabellen Nr.17 und 18. Damit bekommen wir dann ein reales Bild des Verbrauchs an Morphin und morphinähnlichen Substanzen bei der Behandlung von schweren Tumorschmerzen.

Die durchschnittliche Verteilung der Tagesdosen auf die Gesamtbehandlungsdauer bei 20 inoperablen Tumorfällen mit schweren Schmerzen.

Nummer +	Gesamtbehandlungsdauer in Tagen	0 mg	10-50 mg	60-100 mg	über 100 mg
7,8,11,12	176	10	88	47	31
15,16,18,19, 20,23,24	442	32	188	141	81
25,26,27,28, 31,33,35,37, 38	459	30	316	95	18

Tab.17

Die Prozentanteile zu Tab.17

1950-52 4 Fälle	100	5,6	50,0	26,7	17,8
1953-55 7 Fälle	100	7,2	42,5	31,9	18,1
1956-59 9 Fälle	100	6,5	68,8	20,7	4,0

Tab.18

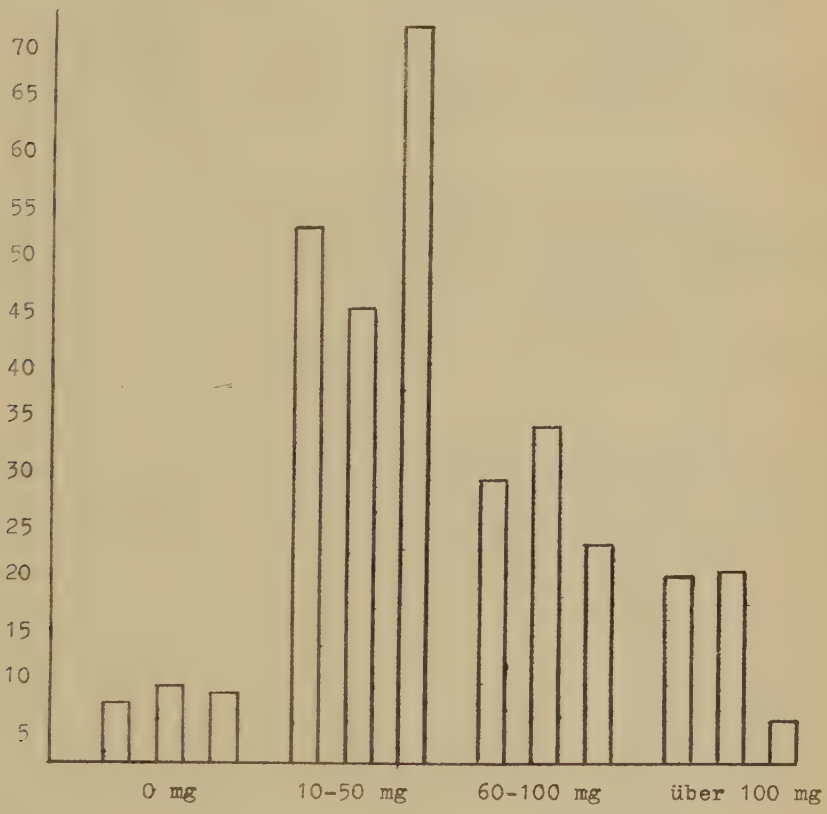
+ Die Nummern beziehen sich auf die fortlaufende Fallnumerierung der Tabellen 12,13 und 14.

Die Prozentwerte von Tab.18 sind durch Übertragung auf ein Koordinatensystem zur graphischen Darstellung gelangt, wodurch, entsprechend den drei Zeitabschnitten neun Säulen entstanden, siehe Abbildung Nr.9.

Die durchschnittliche Verteilung der Tagesdosen bei den 20 unter s t a r k e n Schmerzen ad exitum gekommenen Krebskranken während der Behandlungsdauer, bezogen auf 100.

950 - 1952 4 Fälle
953 - 1955 7 "
956 - 1960 9 "

Der auf 100 bezogene Anteil an Behandlungstagen



1950 - 1952 = 1.Säule
1953 - 1955 = 2.Säule
1956 - 1959 = 3.Säule

Den drei Kurven von Abbildung Nr.7 gemeinsam ist die Spitze bei 10-50 mg, was besagt, daß wir auch bei schweren Schmerzen häufig mit dieser Dosierung auskamen. Ebenso gemeinsam ist die sinkende Tendenz für die höheren Dosierungswerte. Während sich jedoch die Kurven der ersten beiden Zeitabschnitte in allen Abschnitten ähnlich sind, steigt die dritte bei der Tagesdosis von 10-50 mg extrem hoch - auf 68,8 - an, um dann deutlich unter die anderen abzusinken. Zu erklären ist diese bemerkenswerte Tatsache mit der 1956 einsetzenden Anwendung der beiden Phenothiazine Atosil (WZ) und Megaphen (WZ); und zwar wurden die beiden Pharmaka von diesem Zeitpunkt ab in sämtlichen Fällen von schweren Schmerzen verwendet.

Mittels des Potenzierungseffektes von Atosil und Megaphen ist es gelungen, die Größe der Gaben an Morphin und starkwirkenden, morphinähnlichen Analgetica wesentlich auf die unteren Dosierungsbereiche (10-50 mg) zu reduzieren. Als besonders günstig hat sich die Kombination von Dolantin und Atosil erwiesen; Einzelgabe: 100 mg Dolantin + 50 mg Atosil intramuskulär.

Die Applikation von Morphium oder Dolantin in Kombination mit den Phenothiazinen Atosil und Megaphen erscheint uns zur Schmerzstillung bei inkurablen Tumoren des Kiefer- und Gesichtsbereiches als die Methode der Wahl.

IV. Zusammenfassung

Dem Schmerz kommt als Symptom des beginnenden Krebses nur eine äußerst untergeordnete Rolle zu, weswegen häufig verschleppte Fälle in die Klinik eingewiesen werden. Nur etwa 10 % der an Krebs Erkrankten können auf dauernde Heilung hoffen. Für das Entstehen von Krebsschmerzen sind die durch den Tumor verursachten Komplikationen wie
1. Ulceration bzw. peritumorale Entzündung,
2. Druck auf Nachbarorgane, Nerven und Nervwurzeln,
3. Verlegung innerer Hohlsysteme,
4. Stoffwechselprodukte der Tumoren und
5. Knochenmetastasen mit Reizwirkung
auf das Periost verantwortlich.
Im Mittelpunkt der Schmerzauslösung stehen, nach F l e c k e n s t e i n , die durch Oxydationshemmung und unspezifische Schädigung der Zelle ausgelösten Stoffwechselreaktionen.

Der durch die Tumoren der Kiefer, des Gesichts und der Mundhöhle ausgelöste Schmerzreiz wird in der Hauptsache vom Nervus trigeminus mit seinen drei Ästen und dem Nervus glossopharyngicus recipiert und weitergeleitet. Im zentralen Empfangsorgan, vor allem im Thalamus, geschieht die Umsetzung des Reizes in Empfindung. Zur Schmerzlinderung muß, unter der Voraussetzung, daß eine causale Therapie nicht mehr möglich ist, die Weiterleitung des peripheren Schmerzreizes unterbunden oder zentral das Schmerzerlebnis verhindert werden. Es stehen dafür sowohl pharmakodynamische als auch chirurgische Methoden zur Verfügung.

Die nicht morphinähnlichen Analgetika reichen zur Stillung von schweren Carcinomschmerzen nicht aus.

Mit intravenösen Gaben von Procain, unter Zusatz von Barbituraten und Atropin, entweder als Einzelinjektion oder als kurz- bzw. langdauernde Tropfinfusion läßt sich der Krebsschmerz erfolgreich angehen.

Eine ganze Reihe morphinähnlicher Präparate wie Cliradon (WZ), Polamidon (WZ) und Dromoran "Roche" (WZ) vermögen die analgetische Aktivität des Morphin zu übertreffen, was sie uns für die Bekämpfung des Tumorschmerzes wertvoll macht.

Durch die im Jahre 1956 einsetzende Anwendung der neuroganglioplegisch und narkobiotisch wirkenden Phenothiazine konnte der Verbrauch an Morphin und morphinähnlichen Analgetika erheblich reduziert werden. Unter Ausnutzung des Potenzierungseffektes von Atosil (WZ) und Megaphen (WZ) wurde bei der Behandlung von schweren Schmerzen im Durchschnitt an 68 von 100 Behandlungstagen mit einer Tagesdosis an Morphin und morphinähnlichen Analgetika von 10-50 mg eine ausreichende Schmerzerleichterung erreicht. An 18 von 100 Tagen lag der Verbrauch bei 60-100 mg. An 5 Behandlungstagen wurde, mit mehr als 100 mg, die Tagesmaximaldosis überschritten. Am günstigsten erwies sich die Kombination von Dolantin und Atosil.

Zur chirurgischen Bekämpfung der Schmerzen stehen zunächst die Unterberechungs- bzw. Verödungsmethoden wie bei der echten Trigeminusneuralgie zur Verfügung. Es handelt sich dabei um die Exhairese peripherer Nerväste, um die Alkoholverödung und die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri und um die Eingriffe an der Trigeminuswurzel nach S p i l l e r - F r a z i e r , D a n d y und S j ö q v i s t .

Mit stereotaktischen Eingriffen können, unter äußerst geringer Traumatisierung anderer Areale, selektiv die Schmerzzentren im Thalamus ausgeschaltet werden; ein bisher noch wenig gebräuchlicher Eingriff, der allergrößte Zielgenauigkeit erfordert.

Die Leuko- bzw. Lobotomie ist bei Kranken mit fortgeschrittenen Tumoren der Kiefer und des Gesichts kontraindiziert.

Zusammenhänge zwischen Tumorschmerz und Hypophysenfunktion konnten nicht gefunden werden, so daß eine Ausschaltung der Hypophyse nicht gerechtfertigt ist.

Es hat sich ergeben, daß die medikamentöse Schmerzlinderung, im Gegensatz zur chirurgischen, durch Gefahrlosigkeit (Minimum an Nebenwirkungen) und Einfachheit in der Anwendung ausgezeichnet ist.

Und zwar stellt die pharmakodynamische Therapie der durch fortgeschrittene, inkurable Neoplasmen des Kiefer- und Gesichtsbereiches hervorgerufenen schweren Schmerzzustände mit Morphin und morphinähnlichen Analgetika unter Potenzierung mit Phenothiazinen die Methode der Wahl dar.

Literaturverzeichnis

1 Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer 1949 S.7,9,30,609

2 Karitzky, B.: Die symptomatische Behandlung der Krebskrankheit, Vortr. prakt. Chir. 1956 H.45

3 Fleckenstein, A.: Die periphere Schmerzauslösung- und Ausschaltung. Steinkopff, 1950 S.1,32,52,65

4 Foerster, O.: Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände. Urban und Schwarzenberg 1927 S.69,161

5 Leriche, R.: Die Chirurgie des Schmerzes, Barth, Leipzig, 1958 S.3,10,400

6 Hellner, H.: Der Schmerz aus der Sicht des Chirurgen. Med.Klin. 1956 S.889

7 Ebbecke, U.: zit. nach Hellner Nr.6

8 Bier, A., Braun, H., Kuemmell, H.: Chirurgische Operationslehre; 7.Aufl. Bd.2 Operationen an Kopf und Wirbelsäule. Barth, Leipzig 1954 S.93,108

9 Voßschulte, K.: zit. nach Krüger,W.: Chirurgische Schmerzbekämpfung bei chronischen Leiden. Wien.klin.Wschr 1955 S.946

10 Ley, H.: Das Schmerzproblem in der inneren Medizin. Med.Klin. 1956 S.884

11 Bonica, J.J.: Die Rolle des Anaesthesiologen bei der Behandlung schwerster Schmerzzustände, Anaesthesist 1955 S.88

12 Heim, W.: Die Behandlung des inoperablen und strahlenresistenten Karzinoms. Therap.-woche 3.Jgg. S.220

13 Gottschalk: Die Behandlung des krebskranken Organismus mit lebenden Hefen. Therap.-woche, Karlsruhe 3.Jgg. S.426

14 Scheller, F.: Ein neuartiges Krebschemotherapeutikum. Therap.-woche Karlsruhe 454/55 S.206

15 Wagner,W.: Möglichkeiten der Behandlung des inoperablen Karzinoms. Hippokr. 1956 S.52

16 Schwarzhaupt : Plenosolwirkungs- und Anwendungsweise bei inoperablen Geschwülsten kombiniert mit A.F.2 Therap.-Woche 3.Jgg.S.430

17 Brück,D.: Das inoperable Carcinom in der allgemeinen Praxis. Therap.-woche, Karlsruhe 3.Jgg. S.576

18 Wilberg,Ch.: Krebstherapie unter Berücksichtigung des fermentativen Geschehens. Therap.-woche, Karlsruhe 3.Jgg. S.475

19 Ries,J. und Blasiu,A.P.: Vitamin A-Therapie des Carcinoms. Münch.med.Wschr 1952 S.2033

20 Hauschild,Fr.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. VEB Thieme, Leipzig 1956 S.683, 819, 856

21 Wilhelmi,G.: Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe. Schweiz.med.Wschr.1949 S.577

22 Gsell,O. und Müller,W.: Parenterale Pyramidon-Pyrazolon-therapie von Rheumatismus und Infekten mittels Irgapyrin. Schweiz.med.Wschr. 1950 S.310

23 Hiller,J. und Strauß,E.: Zur Frage der Stoffwechselwirk-samkeit von Pyrazolonderivaten. Medizinische 1954 S.613

24 Wilhelmi,G. und Pulver,R.: Arzneimittelforsch., Aul. 1955 S.221; zit nach Hauschild,Fr. Nr.24

25 Pulver,R.: Über Irgapyrin, ein neues Antirheumatikum und Analgetikum. Schweiz.med.Wschr.1950 S.308

26 Harwerth,G.: Was ist über die Nebenwirkungen von Butazolidin und Irgapyrin bekannt? Dtsch.med.Wschr. 1955 S.392

27 Josenhans,G.: Nebenwirkungen bei Irgapyrin und Butazolidin. Medizinische 1956 S.865

28 Lungmuß,F.: Das Analgetikum Ircodenyl in der Chirurgie und Unfallheilkunde. Zbl. Chir.1955 S.1217

29 Bentele,A.: Zur postoperativen Schmerzlinderung. Ärztl.Praxis 1954 Nr.30

30 Birke,H.: Erfahrungen mit dem neuen Analgetikum Ircodenyl in der Chirurgie. Dtsch.med.Wschr. 1954 S.1224

31 Ondarza,R.v.; Löhr,E.: Erfahrungen mit Ircodenyl-Geigy in der Chirurgie. Zbl.Chir. 1954 S.1779

32 Händel,F.: Zur symptomatischen Behandlung des Carcinoms. Med.Klin. 1956 S.1227

33 Schlösser,W.: Zur symptomatischen Behandlung des weiblichen Genitalcarcinoms. Landarzt 1955 S.577

34 Jungmayr,H.: Postoperative Schmerzlinderung mit Ircodenyl. H N O Wegweiser 1954 S.268

35 Schultze,H.: Zur Schmerzbekämpfung in der Chirurgie. Med.Mschr. 1955 S.244

36 Schmidt,R.: Zur Schmerzlinderung mit Ircodenyl in der Chirurgie. Therap.Gegenw. 1957 S.382

37 Schultze,H.: Die Schmerzbekämpfung bei Krebskranken. Dtsch.med.Wschr. 1955 S.313

38 Ondruf,W.: Grundlagen und Methoden der Novocaintherapie. Bruns Beiträge 1951 S.71

39 Soehring,K.: Pharmakologische Grundlagen der Lokalanalgesie. Fortschr.Kiefer u. Gesichtschir. Hrsg. K.Schuardt Thieme 1959 S.115

40 Soehring K.: Novocain - Seine Wirkung und Anwendung. Pharmazie 1949 S.399

41 Wulf,E. und GrunertH.: Schmerzbekämpfung durch intravenöse Novocaingabe. Zbl.Chir. 1948 S.1

42 Althoff,A.: Gefahren der Novocaintherapie. Therap.Gegenw. 1951 S.201

43 Dittmar,F.: Die klinische Wirkung des Novocain, dargestellt am Beispiel der Lungentuberkulose. Zschr.inn.Med., Leipzig 1949 S.351

44 Kreke,A. und Pacher,R.: Erfahrungen mit dem neuen Antineuralgikum Impletol. Münch.med.Wschr.1928 S.1284

45 Beyer,W.: Die Heilanaesthesie und ihre Bedeutung für die Chirurgie. Zbl.Chir. 1953 S.33

46 Groß,F. und Meier,R.: 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-Äthylketon (Cliradon), ein neues synthethisches Analgetikum mit morphinähnlicher Wirkung. Schweiz.med.Wschr. 1949 S.1154

47 Bernsmeier,A. und Heine,G.: Klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen mit dem neuen Analgetikum Cliradon. N.med.Welt, Stuttgart 1950 Nr.45

48 Blanke,K.: Ergebnisse der klinischen Erprobung des neuen Analgetikums Cliradon. Med.Klin. 1950 S.1171

49 Roth,O.A.: Die Schmerzbekämpfung beim weibl. Genitalcarcinom mit Cliradon. Dtsch.med.Wschr. 1951 S.1310

50 Peltola,P.: Erfahrungen über die klinische Anwendung des Cliradon. Duodecim, Helsinki 1952 S.296

51 Kinzler,M.: Ein neues synthetisches Analgetikum, klinische Erfahrungen mit Cliradon in der Chirurgie. Ärztl.Praxis 1950 Nr.2

52 Schwaiger,M. und Bach,R.: Das neue Analgetikum Polamidon. Klin.Wschr.1949 S.375

53 Baumhoff,G. und Schürmeyer,A.: Polamidon als Spasmolytikum und Analgetikum. Med.Klin. 1950 S.489

54 Becker,J. und Wulf,K.J.: Klinische Erfahrungen mit dem Analgetikum Amidon. Med.Klin. 1949 S.705

55 Mohr,W. und Becker,H.: Über die Verwendung des Polamidons in der inneren Medizin. Med.Mschr. 1950 S.363

56 Harnisch,H.: Polamidon-C, ein neues Analgetikum. Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 1951 S.1155

57 Piek,G.: Gibt es eine Polamidonsucht? Med.Klin 1950 H.45

58 Klengel,W.: Polamidon, ein neues schmerzstillendes Mittel. Zbl.Chir. 1950 S.445

59 Jülich,H. und Jülich,E.: Der Einfluß von Polamidon im Vergleich zu Morphin auf die Atmung. Therap.Gegenw. 1957 S.1779

60 Hagemeyer,G.: Zur Behandlung schwerer akuter und chronischer Schmerzzustände in der Chirurgie. Med.Welt 1951 S.1286

61 Rechenberg,H.K.v. und Zeerleder,R.: Klinische Erfahrungen mit Dromoran, einem neuen synthetischen Analgetikum.

62 Senne,W.: Therapeutische Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Analgetikum Dromoran "Roche". Medizinische 1953 Nr.10

63 Stärke,J.: Über die Anwendungsmöglichkeiten von Dromoran "Roche" als Analgetikum in der H-N-O-Heilkunde. Ars medici, Nr.1, 1954

64 Grießer, G. und Henftling, Th.: Erfahrungen mit Dromoran "Roche" in der Chirurgie in der Behandlung chirurgischer Schmerzzustände. Dtsch.med.Wschr. 1953 S.672

65 Bitter, B.: Verlängerung analgetischer Wirkung durch ein Vagotonikum. Ärztl.Praxis 1953 Nr.43

66 Becker, J. und Bundschuh, O.: Klinischer Bericht über Dromoran "Roche". Med.Klin. 1952 S.546

67 Stölting, V.K.; Theye, R.A.; Graf, J.P.: The Use of Dromoran (dl) Hydrobromid for Preoperative Medication. Anaesthesiologie 1951 S.225 Ref.Nr.28 Dromoran "Roche" der wiss.Abtlg. der Fa. Roche

68 Bauer, D.: Klinische Erfahrungen mit Dromoran "Roche" bei der Operationsvorbereitung. Berl.Medizin 1957 S.75

69 Harnasch, H.: Zur Frage der Schmerzbekämpfung bei Krebskranken mit Bromoran "Roche". Münch.med.Wschr. 1952, S.146

70 Fischer, H. und Rettiger, J.: Schmerzausschaltung bei inkurablen Genitalcarcinomen. Wien.klin.Wschr. 1955 S.252

71 Oehlandt, G.: Klinische Beobachtungen über die Wirkungsverstärkung- und Verlängerung von Dromoran "Roche" durch Mestinon. Med.Klin. 1955 S.2202

72 Linke, H.: Phenothiazinschlaf und Schmerzgeschehen. Monatsk.ärztl.Fortbldg. 1957 S.453

73 Broglie, M.: Der Phenothiazinheilschlaf in der inneren Medizin. Medizinische 1956, S.1628

74 Linke, H.: Erfahrungen in der Behandlung akuter und chronischer Schmerzzustände mit den Phenothaizinkörpern Megaphen und Atosil. Münch.med.Wschr. 1955 S.1689

75 Linke, H.: Die Bedeutung der Phenothiazinderivate Megaphen und Atosil für die Schmerzbekämpfung. Therap.-woche, Karlsruhe 1958 S.373

76 Rösner,K.: Über einige Indikationsgebiete moderner Phenothiazinkörper auf dem Gebiet der inneren Medizin. Medizinische 1956 S.1750

77 Röttger,H. und Bräutigam,H.: Neuere Gesichtspunkte zur zentralanalgetischen Behandlung des inkurablen Karzinoms.

78 Meier,I.: Über dieanalgetische Bedeutung und den Wirkungskomplex von Megaphen unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Krebskranken. Med.Mschr. 1954 S.397

79 Norpoth,L.; Flacke,W. und Clösges,J.: Megaphen in der inneren Medizin. Dtsch.med.Wschr. 1954 S.189

80 Eichelter,G.: Krebskrankheit - Symptomatische Therapie. Wien.med.Wschr. 1957 S.1043

81 Eichelter,G.: Krebsbekämpfung in der allgemeinen Praxis. Wien.med.Wschr. 1957 S.988

82 Hügin,W.: Intensivere Schmerzbekämpfung durch Daptazol-Morphinkombination. Schweiz.med.Wschr. 1956 S.1100

83 Leithäuser,K.H. und Malorny,G.: Atemstillstand nach therapeutischer Morphingabe und seine Behebung durch Laevallorphan. Arch.Toxikologie 1957 S.224

84 Hörtnagel,W.: Über ein neues spezifisches Antidot bei der schweren Morphinvergiftung. Wien.klin.Wschr. 1957 S.506

85 Zindler,M. und Ganz,P.: Ein Antidot der Opiate. Die antagonistische Wirkung von (-)3-Oxy-n-allyl-morphinan (Ro 1-7700) auf die Atemdepression nach hohen Dosen von Morphin und Morphin-Abkömmlingen. Dtsch.med.Wschr. 1955 S.410

86 Foldes,F. und Machaj, Th.S.: Morphinantagonisten. Anaestesist 1957, S.95

87 Oehmig,H. und Stockmann,B.: Neue Opiatantagonisten. Therap.-woche Karlsruhe 1957 S.260

88 Sjöqvist, .: Im Handbuch der Neurochirurgie. Bd. 6 Springer 1957

89 Riechert,T.: Die Durchschneidung thalamofrontaler Bahnen bei unbeeinflußbaren chronischen Schmerzzuständen. Med.Klin. 1949 S.689

90 Hegglin,R.: Die Operabilität des Patienten.Schweiz.med. Wschr. 1956 S.747

91 Haertel,Fr.: Die Leitungsanaesthesie und Injektionsbehandlung des Ganglion Gasseri und der Trigeminusstämme. Arch.klin.Chir., Berlin 1913 S.193

92 Ullik,R.: Erfahrungen mit der Alkoholinjektion in das Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgie mit eigenem Zielgerät. Fortschr.Kiefer-Gesichtschir. Bd.V Hrsg. K.Schuchardt, Thieme, 1959

93 Ramb,H.: Die Alkoholinjektion ins Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgien. Dtsch.med.Wschr. 1949 S.826

94 Nöller,F.: Die Alkoholinjektion ins Ganglion Gasseri bei der Trigeminusneuralgie. Zbl.Chir. 1948 S.1040

95 Riechert,Tr.: Die neurochirurgische Therapie. (Im Handbuch der inneren Medizin, Bd.5 S.1)

96 Bauer,K.H.: Die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri. Chirurg 1944 S.1

97 Kirschner, .: Die Punktionstechnik und die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri. Arch.klin.Chir. 1933 S.581

98 Göpel,H.: Die Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri nach Kirschner.Erg.Chir. Bd.35 1949 S.308 Springer

99 Felix,W.: Zur zentralen Chirurgie der Trigeminusneuralgie. Zbl.Chir. 1948 S.673

100 Tönnis,W. und Kreissel,H.: Die Traktotomie nach Sjöqvist in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. Zbl.Chir. 1950 S.873

101 Moniz,E.: Die präfrontale Leukotomie (übers. v.Tr.Riechert) Arch.Psychiatr. Bd.181 1949 S.591

102 Freeman,W.: Die Psychochirurgie in Amerika. Dtsch.med.Wschr. 1949 S.785

103 Haddenbrock,S.: Radikaltherapie durch Defrontalisation? Med.Klin. 1949 S.69

104 Stender,A.: Neuere chirurgische Methoden bei der Bekämpfung von Schmerzzuständen. Zschr.inn.Med., Leipzig 1950 S.487

105 Freeman,W. und Watts,J.W.: Psychochirurgie. Übersetzung: A.v.Braunmühl; Stuttgart 1949

106 Ebbecke,U.: Chordotomie und Leukotomie. Dtsch.med.Wschr. 1948 S.391

107 Bartsch,W.: Erfahrungen mit der Leukotomie bei schwersten chronischen Schmerzzuständen. Nervenarzt 1953 S.3170

108 Busch,E.: Psychosurgery. Im Handb.d.Neurochir. Bd.6 Springer 1957

109 Riechert,Tr. und Hassler,R.: Indikationen und Lokalisationsmethoden der gezielten Hirnoperationen. Nervenarzt 1954 S.297

110 Benninghoff-Goerttler: Anatomie des Menschen Bd.3 Urban und Schwarzenberg 5.Aufl. 1957 S.214

111 Riechert, Tr. und Wolff,M.: Die Entwicklung und klinische Bedeutung der gezielten Hirnoperation. Med.Klin. 1951 S.609

112 -.- -.- : Über ein neues Zielgerät zur intrakraniellen elektrischen Ableitung und Ausschaltung. Arch. Psychiatr. 1951 S.225

113 -.- -.- : Die technische Ausführung von gezielten Hirnoperationen. Arch.Psychiatr. 1953 S.197

114 Köbcke, H.: Gezielte Hirnoperationen. Dtsch.med.Wschr. 1954 S.299

115 Leksell, L.: Gezielte Hirnoperationen. Im Handb.d.Neurochir. Bd.6 Springer 1957

116 Bohndorf, W.: Die Bedeutung der radiologischen Hypophysenausschaltung im Zusammenhang mit dem Krebsproblem. Dtsch.Gesundh.-Wesen 13, 1515 (1958)

117 Felix, W.: Krebsfragen. Dtsch.Gesundh.-Wesen 13, 1509 (1958)

118 Riechert, Tr. und Mundinger, Fr.: Erfahrungen der stereotaktischen Hypophysenoperation mit Radioisotopen. Chirurg 18, 145, (1957)

119 Tönnis, W.: Die Bedeutung der Hypophysektomie für die Krebsbehandlung. Therap.-woche, Karlsruhe, 5, 306 (1955)

120 Driessen, W.: Über die Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierenden Mammacarcinoms durch Exstirpation der Hypophyse. Schweiz.med.Wschr. 19

121 Luft, R.; Olivecrona, H.; Ikkos, D.: Die Hypophysektomie beim Menschen. Dtsch.med.Wschr. 1958, S.1349

122 Frey, E. und Cocchi, U.: Die percutane Hypphysenspickung mit Radiogoldseeds beim metastasierenden Mamma- und Prostatacarcinom. Schweiz.med.Wschr.89, 652, (1959)

123 Bauer, K.H. und Klar, E.: Zur Technik der perkutanten Hypophysenausschaltung durch radioaktives Gold. Chirurg 29, 145, (1958)

124 Bauer,K.H.: Zur Chirurgie der Hypophyse und der Nebennieren. Arch.klin.Chir. 274, 606 (1953)

125 Bauer,K.H.: Über die Hypophysenausschaltung bei inkurablen Krebsfällen mit Hilfe perkutaner, intrasellärer Implantation von radioaktivem Gold. Arch.klin.Chir. 284, 438 (1956)

126 Gabka,J.: Zur Schmerzbekämpfung bei inkurablen malignen Tumoren. Fortschr. Kiefer-Gesichtschir. Bd.V Hrsg. K.Schuchardt, Thieme 1959.

Lebenslauf

Ich wurde am 2.3.1928 in Ludwigshafen/Rh. als Sohn des damaligen Verwaltungsdirektors des Pfälzischen Landes-Symphonieorchesters Paul Hieber geboren. Nach Besuch der Vorschule und des Realgymnasiums beendete ich im Juli 1946 meine Schulzeit. Danach studierte ich 6 Semester Musik an der Hochschule für Musik in Freiburg/Brg. Von 1950 bis 1954 absolvierte ich an der Albert-Ludwig-Universität zu Freiburg/Brg. das Studium der Zahnheilkunde und bekam nach dem mit "gut" bestandenen Staatsexamen die Bestallung als Zahnarzt erteilt.

Im Anschluß daran war ich als Assistent in Neuhaus bei Paderborn tätig. Seit dem 1.5.1957 arbeite ich als zahnärztlicher Assistent in Hamburg.

Peter Hieber